

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2001年8月9日 (09.08.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/56988 A1

(51)国際特許分類: C07D 209/48, 213/75, 217/02,
231/56, C07C 275/42, C07D 401/12, 401/14, 403/12,
405/12, 405/14, 487/04, A61K 31/4035, 31/404, 31/416,
31/4409, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/472, 31/4725,
31/496, 31/519, A61P 43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02,
15/06, 15/10, 27/06

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬
探索研究所内 Gunma (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP01/00721

(22)国際出願日:

2001年2月1日 (01.02.2001)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願2000-24292 2000年2月1日 (01.02.2000) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 麒麟
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目10番1号
Tokyo (JP).

(74)代理人: 吉武賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士
ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

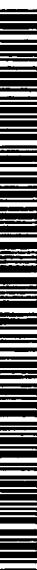
(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。



WO 01/56988 A1

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS HAVING KINASE INHIBITORY ACTIVITY AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54)発明の名称: キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

(57) Abstract: Compounds having an Rho kinase inhibitory activity. These compounds include the compound of general formula (I): Het-X-Z, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates of the same, wherein Het represents a monocyclic or dicyclic heterocycle group containing at least one nitrogen atom (for example, pyridyl, phthalimido); X represents (i) an -NH-C(=O)-NH-Q1-group, (ii) an -NH-C(=O)-Q2-group, etc. (wherein Q1 and Q2 represent each a bond, alkylene or alkenylene); and Z represents hydrogen, halogeno, a monocyclic, dicyclic or tricyclic carbon cycle or heterocycle, etc. (for example, optionally substituted phenyl).

[純葉有]



(57) 要約:

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。本発明による化合物は式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

H e t - X - Z (I)

(上記式中、Hetは少なくとも1個の窒素を含む単環または二環の複素環式基(例えばピリジル、フタルイミド)を表し、Xは基(i)-NH-C(=O)-NH-Q1-、基(ii)-NH-C(=O)-Q2- (Q1およびQ2は結合、アルキレン、アルケニレンを表す)等を表し、Zは水素、ハロゲン、単環、二環、三環の炭素環式基または複素環式基等(例えば置換されていてもよいフェニル)を表す)

明細書

キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

発明の背景

発明の分野

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物に関し、更に詳細には、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療に用いることができる化合物に関する。

関連技術

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、血小板凝集、白血球の凝集、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の多彩な細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている。

平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、血管攣縮（例えば、心血管攣縮および脳血管攣縮）、喘息、末梢循環障害、切迫早産、縁内障、視野狭窄、頻尿、勃起障害等の病態に深く関与しており、細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している。このようにRhoは様々な疾患に深く関与している。

ところでRhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼとしては、ROCK（あるいはROCK I）（特開平9-135683号、T.Ishizaki et al., EMBO J., Vol.15, No.8, pp1885-1893(1996)）やRhoキナーゼ（あるいはROCK II）（特開平10-113187号、T.Matsui et al., EMBO J., Vol.15, No.9, pp2208-2216(1996)）が報告されており、これらはアイソザイムであることが明らかとなっている（O.Nakagawa et al., FEBS Lett., Vol.392, No.2, pp189-193(1996)）。

ROCK/Rhoキナーゼ阻害作用を有する化合物としては、トランス-4-

アミノ（アルキル）-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物（WO 9 0/05723）、ベンゾアミド化合物（WO 95/28387）、Y-27632（Uehata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389 : 990-994, 1997）、脳血管攣縮抑制剤として市販されている塩酸ファスジル(HA-1077、旭化成)が挙げられる(Ono-Saito, N., Niki, I., Hidaka, H. : Pharmacol. Ther., 123-131, 1999)。また、WO 98/06433はRhoキナーゼ阻害剤を開示している。

発明の概要

本発明者らは、ある種の含窒素化合物がRhoキナーゼ阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例1）。

本発明者らはまた、ある種の含窒素化合物が白血球遊走阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例2）。

本発明者らは更に、ある種の含窒素化合物が抗GBMモデルラットにおいて蛋白尿改善作用を有することを見いだした（薬理試験例3および4）。

本発明者らは更にまた、ある種の含窒素化合物が高血圧自然発症ラットにおいて血圧低下作用を有することを見いだした（薬理試験例5）。

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。

本発明はまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

Het-X-Z (I)

{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基(i)～(ix)からなる群から選択される基を表し、

(i) -NH-C(=O)-NH-Q1-

(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数1~4のアルキレン、または

炭素数2~4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）。

を表す。)

(ii) -NH-C(=O)-Q2-

(上記式中、

Q2は

結合、

炭素数1~5のアルキレン、または

炭素数2~5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）。

り置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)
を表す。)

(iii) $-NH-C(=O)-Q_3-Q_4-Q_5-$

(上記式中、

Q_3 は、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

を表し、

Q_4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)m-$ (m は0～2の整数を表す)を表し、

Q_5 は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv) $-N(-R^1)-Q_6-Q_7-$

(上記式中、

R^1 は水素原子または C_{1-4} アルキルカルボニルを表し、

Q_6 は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環

式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁-4アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7は、

結合、

-(CH₂)_n1-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_n2-

(式中、

n₁およびn₂はそれぞれ0~3の整数を表し、

n₂が2または3である場合の-(CH₂)_n2-は、基中の-CH₂-CH₂-が-CH=CH-または-C≡C-を表していてもよく、

R^{2a}およびR^{2b}は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルキル（このアルキルは水酸基により置換されていてもよい）、

カルボキシル基、

C₁₋₄アルコキシカルボニル、

シアノ基、

- (C=O) - N (-R^{2c}) (-R^{2d}) (R^{2c}およびR^{2d}は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい）、シクロプロビル、またはベンジル（このフェニル部分は1または2のC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

フェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置

換されていてもよい)

を表す)、

– (CH₂) p – NR³ – (pは0~2の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

– NH – (CH₂) q1 – CR^{4a}R^{4b} – (CH₂) q2 – (q1およびq2はそれぞれ0~2の整数を表し、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ、水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

– (C=O) – O – CR^{4a}R^{4b} – CH₂ – (R^{4a}およびR^{4b}は前記で定義された内容と同義である)、

– NH – (CH₂) i – NH – (iは1~4の整数を表す)、または

– S (=O) j – (jは0、1、または2を表す)

を表す。)

(v) – NH – Q 8 – Q 9 – Q 10 –

(上記式中、

Q 8は、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

を表し、

Q 9は、-O-、-NH-、または-S(=O)_r- (rは0～2の整数を表す)を表し、

Q 10は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi) -O-Q 11-Q 12-

(上記式中、

Q 11は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q 12は、

結合、

- (CH₂)_s - CH R⁶ - (sは0～2の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていても

よい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

- $(CH_2)_t - NR^6 -$ (t は0~2の整数を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

-NH- $(CH_2)_u - CHR^7 -$ (u は0または1の整数を表し、 R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、またはベ

ンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す。)

(vii) -Q13-Q14-

(上記式中、

Q13は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC

C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよい、

Q14は、

結合、

– (CH₂) v – CHR⁸ – (vは0~2の整数を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

– (CH₂) w – NR⁹ – (wは0~2の整数を表し、R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

– NH – (CH₂) x – CHR¹⁰ – (xは0または1の整数を表し、R¹⁰は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、または

ペンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)
を表す。)

(viii) $-C(=O)-Q15-(CH_2)_y-$

(上記式中、Q15は、5~7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、yは0~4の整数を表す)

(ix) $-C(=O)-NR^1-Q16-(CH_2)_z-$

(上記式中、R¹は前記で定義された内容と同義であり、Q16は、5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、zは0~4の整数を表す)

Zは、

水素原子、

ハロゲン原子、

3~7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9~12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13~15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ(このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表し、

但し、

Xが基 (i) (式中、Q 1が結合を表す) を表し、かつZが2-エトキシカルボニルフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル、または4-ニトロフェニルを表す場合に、Hetが4-ピリジルを表すことなく、Xが基 (iv) (式中、R¹が水素原子を表し、Q 6が下記式



(*が付された結合はQ 7との結合を表す) を表し、Q 7が-CH₂-CH₂-を表す) を表し、かつZが非置換フェニルを表す場合に、Hetが1-ビペリジル、4-モルホリニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-クロロ-3-ピリジニル、2-クロロ-5-ピリジニル、5-インドリル、5-インダゾリル、3-キノリニル、または2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルを表すことはない。}

本発明による化合物はRh oキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用である。

本発明によるRh oキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物は、式 (I a) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

Het-X-Z (I a)

{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5~7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9~12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基 (i) ~ (ix) からなる群から選択される基を表し、

(i) -NH-C(=O)-NH-Q 1-

(上記式中、

Q 1は

結合、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）
を表す。)

(ii) -NH-C(=O)-Q2-

(上記式中、

Q2は

結合、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）
を表す。)

(iii) -NH-C(=O)-Q3-Q4-Q5-

(上記式中、

Q 3 は、

炭素数 1 ~ 4 のアルキレン、または

炭素数 2 ~ 4 のアルケニレン

を表し、

Q 4 は、 -O-、 -NH-、 または -S (=O) m- (m は 0 ~ 2 の整数を表す) を表し、

Q 5 は、

結合、

炭素数 1 ~ 3 のアルキレン、または

炭素数 2 ~ 3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 C₁₋₄ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv) -N (-R¹) -Q 6 -Q 7 -

(上記式中、

R¹ は水素原子または C₁₋₄ アルキルカルボニルを表し、

Q 6 は、結合、または 5 ~ 7 頁の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または C₁₋₄ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、

$-\text{CH}_2-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CH}_2-$

(式中、

n_1 および n_2 はそれぞれ 0 ~ 3 の整数を表し、

n_2 が 2 または 3 である場合の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ は、基中の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表してもよく、

R^{2a} および R^{2b} は、同一または異なるてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

C_{1-6} アルキル（このアルキルは水酸基により置換されていてもよい）、

カルボキシル基、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-\text{C}=\text{O}-\text{N}(-\text{R}^{2c})(-\text{R}^{2d})$ (R^{2c} および R^{2d} は、同一または異なるてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい）、シクロプロピル、またはベンジル（このフェニル部分は 1 または 2 の C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

フェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）

を表す）、

$-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ (p は 0 ~ 2 の整数を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、ア

ミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-NH-(CH_2)^q_1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)^q_2-$ (q_1 および q_2 はそれぞれ0~2の整数を表し、 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ、水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$ (R^{4a} および R^{4b} は前記で定義された内容と同義である）、

$-NH-(CH_2)^i-NH-$ (i は1~4の整数を表す)、または

$-S(=O)^j-$ (j は0、1、または2を表す)

を表す。）

(v) $-NH-Q_8-Q_9-Q_{10}-$

(上記式中、

Q₈は、

炭素数1~5のアルキレン、または

炭素数2~5のアルケニレン

を表し、

Q₉は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)^r-$ (r は0~2の整数を表

す)を表し、

Q10は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi) -O-Q11-Q12-

(上記式中、

Q11は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q12は、

結合、

- (CH₂)_s - CHR⁶ - (sは0～2の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい))

アルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

$-(CH_2)_t-NR^6-$ (t は0~2の整数を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

$-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$ (u は0または1の整数を表し、 R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベ

ンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

(vii) $-Q\ 1\ 3-Q\ 1\ 4-$

(上記式中、

$Q\ 1\ 3$ は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよく、

$Q\ 1\ 4$ は、

結合、

$-(CH_2)_v-CHR^8-$ (v は0~2の整数を表し、 R^8 は水素原子、 C_{1-4}

アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはペンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

—(CH₂)^w-NR⁹-（wは0～2の整数を表し、R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはペンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

—NH-(CH₂)^x-CHR¹⁰-（xは0または1の整数を表し、R¹⁰は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはペンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

を表す。）

(viii) —C(=O)-Q15-(CH₂)^y-

（上記式中、Q15は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この

複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、yは0～4の整数を表す)

(ix) -C(=O)-NR'-Q16-(CH₂)_z-

(上記式中、R'は前記で定義された内容と同義であり、Q16は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、zは0～4の整数を表す)

Zは、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ(このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す]

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキレン」、および「アルケニレン」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキレン、およびアル

ケニレンを意味する。

C₁₋₄アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

C₁₋₄アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

本明細書において「により置換されていてもよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっていてもよい）により置換されていてもよいアルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の単環性の3～7員炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルが挙げられる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1またはそれ以上の異種原子を含むことができる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環式基の例としては、ビリジル、フラニル、ビペリジル、ビリミジル、イミダゾリル、チエニル、チオフェニル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、1, 2, 3-オキサジアゾイル、フラザニル、1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、ビリダジル、ピロリニル、ピロニル、モルホニル、およびトリアジニルが挙げられる。

飽和または不飽和の二環性の9～12員の炭素環式基としては、ナフタレンニル、ナフチル、およびインデニルが挙げられる。

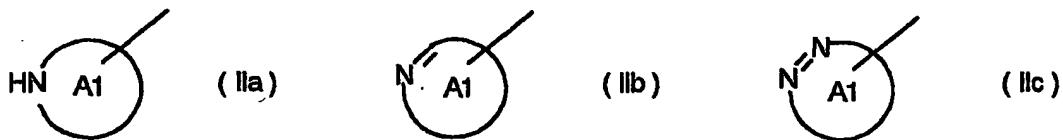
飽和または不飽和の二環性の9～12員（好ましくは9または10）の複素環式基としては、インドリル、キノリニル、キナゾリニル、1, 3-ベンゾジオキソール、イソインドリル、インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、プテレ

ジニル、ナフチリジニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾオキサゾリニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、およびベンゾ[6]フランが挙げられる。

飽和または不飽和の三環性の13～15員の炭素環式基または複素環式基としては、フルオレニル、カルバゾリル、フェノチアジニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、好ましくは、式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)を表すことができる。



(上記式中、A1は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基を表す。)

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、更に好ましくは、

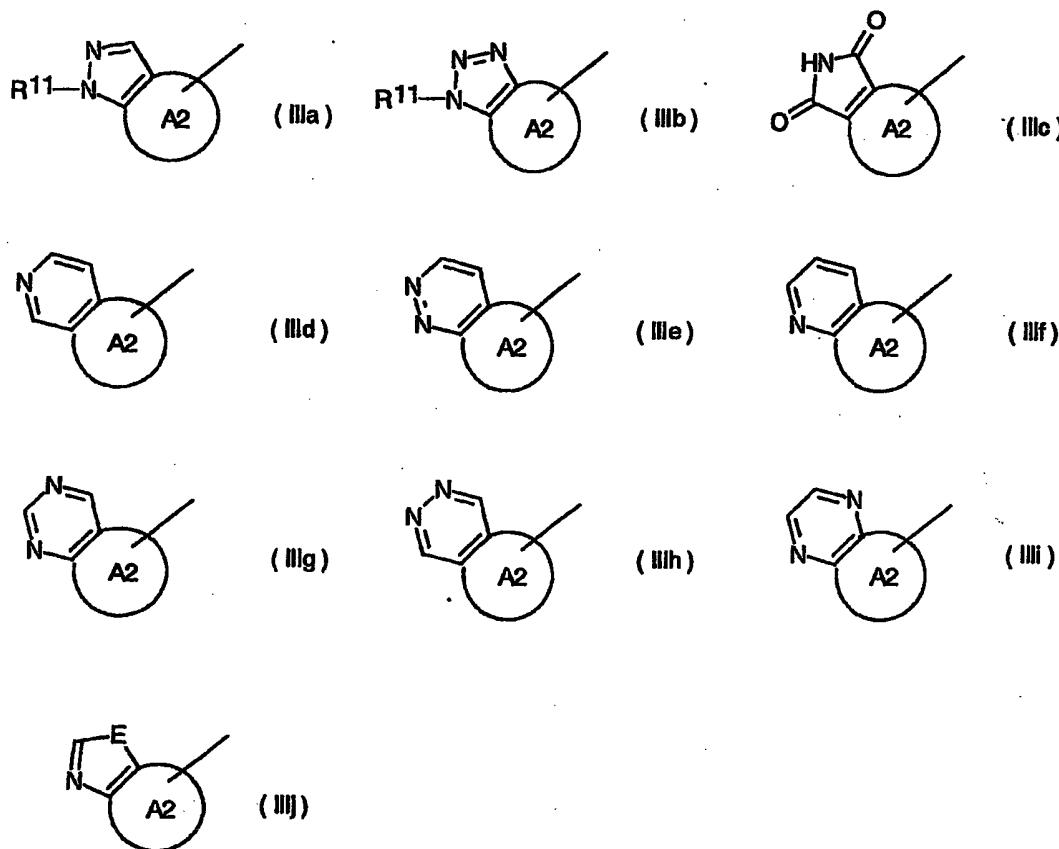
式(IIa)が表す1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、およびピロリニル、

式(IIb)が表す、ピリジル、ピリミジル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、フラザニル、およびトリアジニル

式(IIc)が表す1, 2, 3-オキサジアゾイルおよびピリダジル、であることができる。

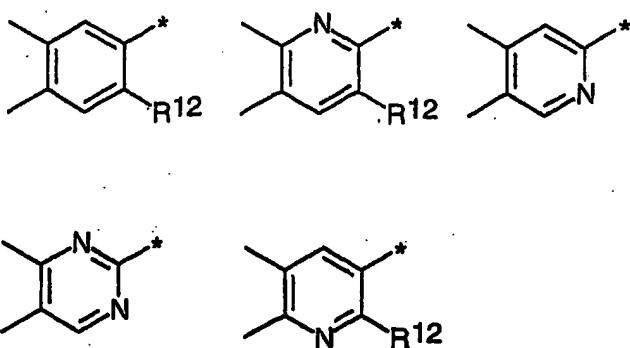
式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す二環性の複素環式基は、好ましくは、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)を表すことができる。



(A2は、ハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル、あるいはハロゲン原子により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含有する不飽和の6員複素環を表し、R¹¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Eは-NH-、-O-、または-S-を表す。)

A2部分は、好ましくは、下記からなる群から選択される基を表すことができる。



(R¹²は水素原子またはハロゲン原子を表し、*が付された結合は基Xとの結合を表し、残りの二つの結合は複素環式基との結合を表す。)

式(I)および式(Ia)において、H e tが表す二環性の複素環式基の更に好ましい例としては、

式(IIIa)が表す1H-5-インダゾリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、

式(IIIb)が表す1H-5-ベンゾトリアゾリル、

式(IIIc)が表す1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイントリル、

式(IIId)が表すイソキノリニル、

式(IIIe)が表すシノリニル、

式(IIIf)が表すキノリニル、ナフチリジニル、

式(IIIf)が表すキナゾリニル、

式(IIIh)が表すフタラジニル、

式(IIIi)が表すブテレジニル、

式(IIIj)が表すベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、およびベンゾオキサゾリニル

が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(i)の好ましい例としては、Q1が、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C_{1~4}アルキルまたは置換されてい

てもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(ii)の好ましい例としては、Q2が、結合、炭素数1～3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iii)の好ましい例としては、Q3が、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q4が、-O-、-NH-、または-S(=O)m-(mは0～2の整数を表す)を表し、Q5が、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン(Q5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iv)の好ましい例としては、R¹が水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-(n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は、水素原子、C₁₋₄アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH₂)_p-NR³-(pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}-(q1は0または1であり、q2は0であり、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、および

R¹が水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-(式中、n1およびn2はそれぞれ0～3の整数を表し、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は

水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ基、-(C=O)-N(-R²⁰)(-R^{2d})(R²⁰およびR^{2d}は、同一または異なっていてもよく、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH₂)_p-NR³- (pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}- (q₁およびq₂はそれぞれ0~2の整数を表し、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH₂-(R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、-NH-(CH₂)_i-NH- (iは1~4の整数を表す)、または-S(=O)_j- (jは0、1、または2を表す)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iv)の更に好ましい例としては、

R¹が水素原子を表し、Q₆が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q₇が、-(CH₂)_p-NR³- (pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}- (q₁は0または1であり、q₂は0であり、R^{4a}は水素原子であり、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

R¹が水素原子を表し、Q₆が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q₇が、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}- (n₁は0または1の整数を表し、n₂は0であり、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は、水素原子、C₁₋₄アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

R¹が水素原子を表し、Q₆が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素

原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_n1-CR^2$
 $^aR^{2b}-(CH_2)_n2-(n1$ およびn2が同一または異なるあってもよく0～3の整数を表し、R^{2a}が水素原子を表し、R^{2b}が水素原子または置換されていてもよいC₁₋₄アルキルを表す）を表す場合、

R¹が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_n1-CR^2$
 $^aR^{2b}-(CH_2)_n2-(n1$ およびn2が0であり、R^{2a}が水素原子を表し、R^{2b}が置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$ （R^{2c}およびR^{2d}は式（I）で定義された内容と同義である）、または置換されていてもよいフェニルを表す）を表す場合、

R¹が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_n1-CR^2$
 $^aR^{2b}-(CH_2)_n2-(n1$ が0～3の整数を表し、n2が0であり、R^{2a}およびR^{2b}がハロゲン原子を表す）を表す場合、

R¹が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}$
 $R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$ （q1およびq2はそれぞれ0～2の整数を表し、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）を表す場合、および

R¹が水素原子を表し、Q6が結合を表し、Q7が結合を表す場合が挙げられる。

式（I）および式（Ia）において、Xが表す基（v）の好ましい例としては、Q8が、炭素数1～3のアルキレンまたは炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)r-$ （rは0～2の整数を

表す)を表し、Q₁₀が、結合、炭素数1または2のアルキレンまたは炭素数2のアルケニレン(Q₁₀が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(vi)の好ましい例としては、Q₁₁が、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q₁₂が、結合、-(CH₂)_s-CHR⁶- (sは0または1の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH₂)_t-NR⁶- (tは0または1の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH₂)_u-CHR⁷- (uは0または1の整数を表し、R⁷は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

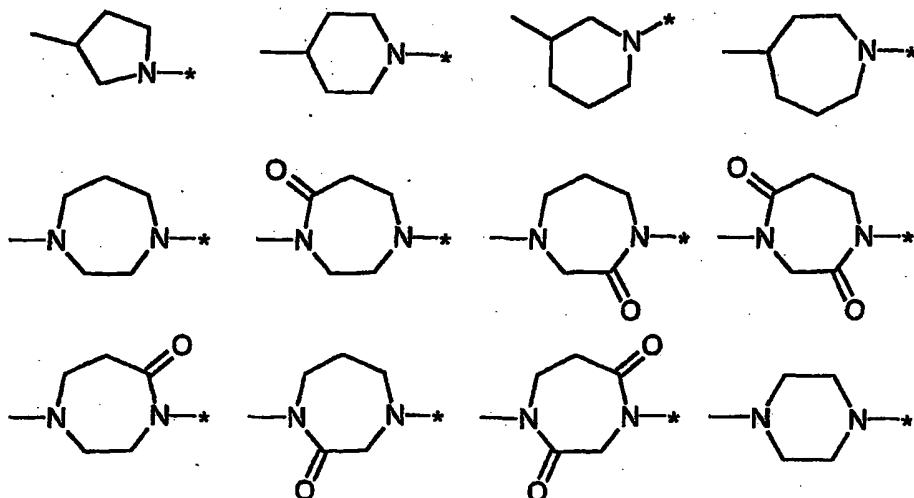
式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(vii)の好ましい例としては、Q₁₃が、結合、酸素原子により置換されていてもよい飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q₁₄が、結合、-(CH₂)_v-CHR⁸- (vは0または1の整数を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH₂)_w-NR⁸- (wは0または1の整数を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH₂)_x-CHR¹⁰- (xは0または1の整数を表し、R¹⁰は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(viii)の好ましい例としては、Q₁₅が、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基(更に好ましくはビペラジン環またはホモビペラジン環)を表し、yが1または2を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(ix)の好ましい例としては、Q₁₆が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、zが1または2

を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、基(iv)のQ6、基(vi)のQ11、基(vii)のQ13、式(viii)のQ15、および式(ix)のQ16が表す「5~7員の飽和複素環式基」は、好ましくは、下記のいずれかの基を表すことができる。



上記基を基(iv)のQ6が表す場合、*が付された結合はQ7との結合を表し、*が付されていない結合は基-N(-R¹)-との結合を表し、

上記基を基(vi)のQ11が表す場合、*が付された結合はQ12との結合を表し、*が付されていない結合は基-O-との結合を表し、

上記基を基(vii)のQ13が表す場合、*が付された結合はQ14との結合を表し、*が付されていない結合は基Hetとの結合を表す。

上記基を基(viii)のQ15が表す場合、*が付された結合は-(CH₂)_y-との結合を表し、*が付されていない結合は-C(=O)-との結合を表す。

上記基を基(ix)のQ16が表す場合、*が付された結合は-(CH₂)_z-との結合を表し、*が付されていない結合は-N(-R¹)-との結合を表す。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す5~7員の単環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、フェニル、シクロヘキシリル、ノルピラニル、またはノルボルナニルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表すフェニルは、2位および6位、3位および4位、あるいは2位、4位、および6位が置換されているのが好まし

い。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す5～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含有する5～7員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ピロリジニル、ピロニル、イソキサゾイル、モルホニル、またはイミダゾリルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す5～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、2個の窒素原子を含有する5～7員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、イミダゾリルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す5～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1個の硫黄原子を含有する5～7員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、チエニルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、9～10員の二環性の不飽和の炭素環式基であることができ、更に好ましくは、ナフチル、ナフタレンイル、またはインデニルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基は、好ましくは、1個の窒素原子および／または1または2個の酸素原子を含有する9～10員の不飽和の二環性複素環式基であることができ、更に好ましくは、インドリル、1, 3-ベンゾジオキソール、キノリル、ギナゾリル、イソキノリル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、ベンゾ[6]フランイル、シノリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、またはフタラジニルであることができる。

式(I)および式(Ia)において、Zが表す13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、フルオレニル、フェノチアジニル、カルバゾリル、またはフェノキサジニルであることができる。

本発明による式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の好ましい例としては、

(1)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(i)（式中、Q1が、結合、炭素数1～3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(2)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(ii)（式中、Q2は、結合、炭素数1～3のアルキレン、または炭素

数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(3)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIf)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (iii)（式中、Q3は、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q4は、-O-、-NH-、または-S(=O)m-（mは0~2の整数を表す）を表し、Q5は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン（Q5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(4)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIf)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性

の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は、水素原子、C₁₋₄アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す）、-(CH₂)_p-NR³-（pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、または-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}-（q1は0または1であり、q2は0であり、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(4')

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIf)、式(IIIf)、式(IIIf)、または式(IIIf)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（式中、n1およびn2はそれぞれ0～3の整数を表し、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ基、-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})（R^{2c}およびR^{2d}は、同一または異なっていてもよい、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す）、または置換されていてもよいフェニルを表す）、-(CH₂)_p-NR³-（pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}-（q1およびq2はそれぞれ0～2の整数を表し、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH₂-（R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す）、-NH-(CH₂)_i-NH-（iは1～4の整数を表す）、または-S(=O)_j-（jは0、1、または2を表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ビリジル、ビペリジル、ナフチル、ナフタレンイル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(5)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ビリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(v)（式中、Q8は、炭素数1～3のアルキレンまたは炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9は、-O-、-NH-、または-S(=O)r-（rは0～2の整数を表す）を表し、Q10は、結合、炭素数1または2のアルキレンまたは炭素数2のアルケニレン（Q10が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インテニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(6)

Hetが式(Ia)、式(Ib)、または式(Ic)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(II Ig)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(vi)（式中、Q11は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、Q12は、結合、-(CH₂)_s-CHR⁶-（sは0または1の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、-(CH₂)_t-NR⁶-（tは0または1の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、または-NH-(CH₂)_u-CHR⁷-（uは0または1の整数を表し、R⁷は水素原子、C

C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表し、
Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、
フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イン
ドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、
またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(7)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表す
か、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (III
e)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性
の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-
ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-
1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチ
ル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イ
ル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (vii) (式中、Q13は、結合、酸素原子により置換されていてもよ
い5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複
素環式基を表し、Q14は、結合、 $-(CH_2)^v-CHR^{\circ}-$ (vは0または1
の整数を表し、 R° は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェ
ニルを表す)、 $-(CH_2)^w-NR^{\circ}-$ (wは0または1の整数を表し、 R° は水
素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または
 $NH-(CH_2)^x-CHR^{10}-$ (xは0または1の整数を表し、 R^{10} は水素原子、
 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、
フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イン
ドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、
またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(8)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表す
か、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (III

e)、式 (III^f)、式 (III^g)、式 (III^h)、式 (IIIⁱ)、または式 (III^j) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (viii)（式中、Q 1 5が、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基（更に好ましくはピペラジン環またはホモピペラジン環）を表し、yが1または2を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(9)

Hetが式 (II^a)、式 (II^b)、または式 (II^c) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (III^a)、式 (III^b)、式 (III^c)、式 (III^d)、式 (III^e)、式 (III^f)、式 (III^g)、式 (III^h)、式 (IIIⁱ)、または式 (III^j) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (ix)（式中、Q 1 6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、zが1または2を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物

が挙げられる。

本発明による式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の好ましい例としては、また、

(10)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、-(CH₂)_p-NR³-（pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、または-NH-(CH₂)_q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_q2-（q1は0または1であり、q2は0であり、R^{4a}は水素原子であり、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(11)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は、水素原子、C₁₋₄アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(12)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(II Ig)、式(II Ih)、式(II Ii)、または式(II Ij)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（n1およびn2が同一または異なっていてもよく0~3の整数を表し、R^{2a}が水素原子を表し、R^{2b}が水素原子または置換されていてもよいC₁₋₄アルキルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イン

ドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(13)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIC) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (II Ig)、式 (II Ih)、式 (II Ii)、または式 (II Ij) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（n1およびn2が0であり、R^{2a}が水素原子を表し、R^{2b}が置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ基、-(C=O)-N(-R^{2d})(-R^{2d})（R^{2d}およびR^{2d}は式 (I) で定義された内容と同義である）、または置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(14)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIC) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (II Ig)、式 (II Ih)、式 (II Ii)、または式 (II Ij) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q₆が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q₇が、-(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-（n₁が0～3の整数を表し、n₂が0であり、R^{2a}およびR^{2b}がハロゲン原子を表す）を表す）を表し、

Zが、ハロゲン原子を表す化合物、

(15)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(II Ig)、式(II Ih)、式(II Ii)、または式(II Ij)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q₆が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q₇が、-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}-（q₁およびq₂はそれぞれ0～2の整数を表し、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(16)

Hetが式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (II Ig)、式 (II Ih)、式 (II Ii)、または式 (II Ij) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ビラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (iv) (式中、R¹が水素原子を表し、Q 6が結合を表し、Q 7が結合を表す) を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレンil、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例 1~322 に記載された化合物が挙げられる。

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる(かっこ内の番号は実施例番号を表す) :

(20) N-[1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア、

(21) N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-N(1H-5-インダゾリル)アミン、

(22) N-[1-(4-ブロモベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル)アミン、

(80) N-(2, 6-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア、

(83) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-6-イソインドリル)ウレア、

(90) N-(2, 6-ジフルオロベンジル)-N'-(1, 3-ジオキソ-2,

- 3-ジヒドロ-1H-5-イソインダゾリル) ウレア
(95) N-(2, 6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、
(102) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、
(126) N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、
(127) N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン塩酸塩
(128) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ビペリジル) アミン、
(146) N-(1-ベンジルテトラハイドロ-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、
(164) N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、
(221) メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセテート
(227) N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド
(240) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロビル)-3-ビペリジル] アミン
(243) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロビル-1, 4-シクロヘキサンジアミン
(246) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン
(247) N1-シクロプロビル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン
(248) N1-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン
(259) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1, 4-

ー・シクロヘキサンジアミン

(260) N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(261) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(262) N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(273) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-ビペリジル]アミン

(281) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ビペリジル]アミン

(282) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3-ビペリジル]アミン

(286) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ビペリジル)アミン

(287) N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-ンダゾリル)アミン

(289) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(290) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4-ビペリジル]アミン

(293) N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(294) メチル 2-(3, 4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]アセテート

(298) N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ビペリジル}アミン

(300) N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(318) N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)アミン

(320) N-[1-(2-エチルブチル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

(322) N-[1-(3-フルオロプロビル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる塩としては、酸付加塩が挙げられる。酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸との塩、リシン等のアミノ酸との塩、が挙げられる。これら酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換できる。さらに、4級アンモニウム塩や、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属塩とすることもできる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物が挙げられる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物には光学異性体、そのラセミ体またはシーストランスクロス異性体が存在しうるが、本発明による化合物はこれらすべてを包含する。これら異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

化合物の製造

本発明による式(I)の化合物および式(Ia)の化合物は下記のスキーム1～11に従って製造できる。

Xが基(i)の化合物はスキーム1およびスキーム2に従って製造できる。

Xが基(ii)または基(iii)の化合物はスキーム3に従って製造できる。

Xが基(iv)の化合物はスキーム4、5、6、および7に従って製造できる。

Xが基(v)の化合物はスキーム8に従って製造できる。

Xが基(vi)の化合物はスキーム9に従って製造できる。

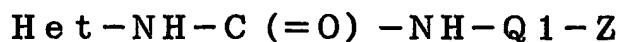
Xが基 (vii) の化合物はスキーム 1 0 に従って製造できる。

Xが基 (viii) の化合物はスキーム 1 1 に従って製造できる。

Xが基 (ix) の化合物はスキーム 1 1 に従って製造できる。

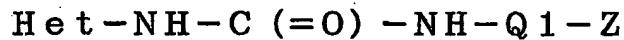
スキーム 1

加熱

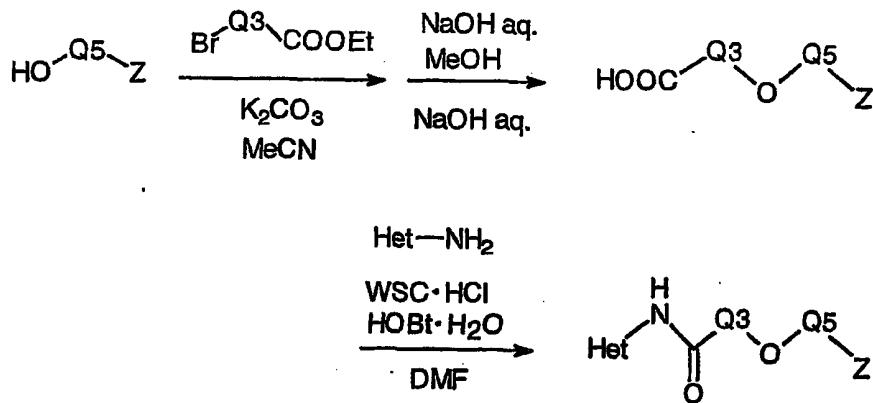


Xが基 (i) の化合物は、アミン誘導体H e t - NH₂ (H e t は前記で定義した内容と同義である) を適当な溶媒中 (トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等)において、イソシアネート誘導体O=C=N-Q 1-Z (Zは前記で定義した内容と同義である) を加え、加熱することにより製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

スキーム 2



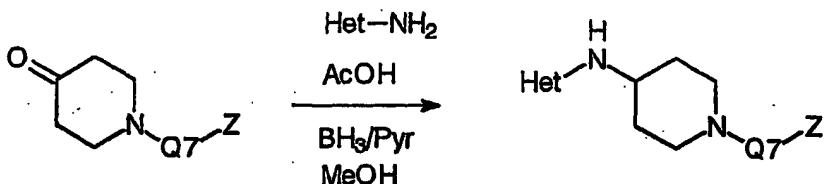
カルボン酸誘導体Z-Q 1-COOH (Zは前記で定義した内容と同義である) を適当な溶媒 (例えば、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド) 中において塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下、アジ化ジフェニルfosfオリルと反応させてイソシアネートを形成させる。得られたイソシアネートをアミノ誘導体H e t - NH₂ (H e t は前記で定義した内容と同義である) と反応させることによりXが基 (i) の化合物を製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

スキーム3

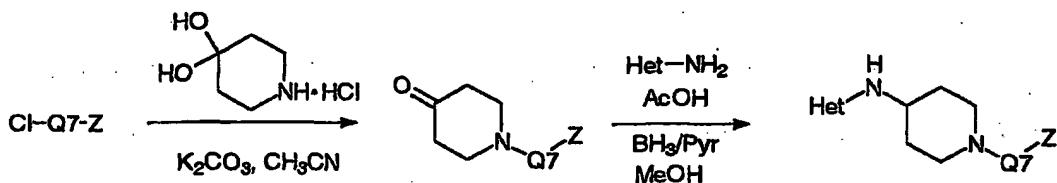
フェノール誘導体 $\text{Z}-\text{OH}$ (Z は前記で定義した内容と同義である)を塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下、 $\text{Br}-\text{Q}_3-\text{COOEt}$ (Q_3 は前記で定義した内容と同義である)(例えば、プロモ炭酸エチル)と反応させて加水分解しカルボン酸を得る。次いで、得られたカルボン酸を適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、縮合剤を加えた後、アミノ誘導体 $\text{Het}-\text{NH}_2$ (Het は前記で定義した内容と同義である)と反応させることによりXが式(iii) (式中、 Q_4 が $-\text{O}-$ を表す)の化合物を製造できる。

Q_4 が $-\text{NH}-$ または $-\text{S}(\text{=O})\text{m}-$ である化合物は、アミノ誘導体 $\text{Het}-\text{NH}_2$ (Het は前記で定義した内容と同義である)と、カルボン酸誘導体 $\text{Z}-\text{Q}_5-\text{Q}_4-\text{Q}_3-\text{COOH}$ (Z および Q_2 は前記で定義した内容と同義である)とを適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

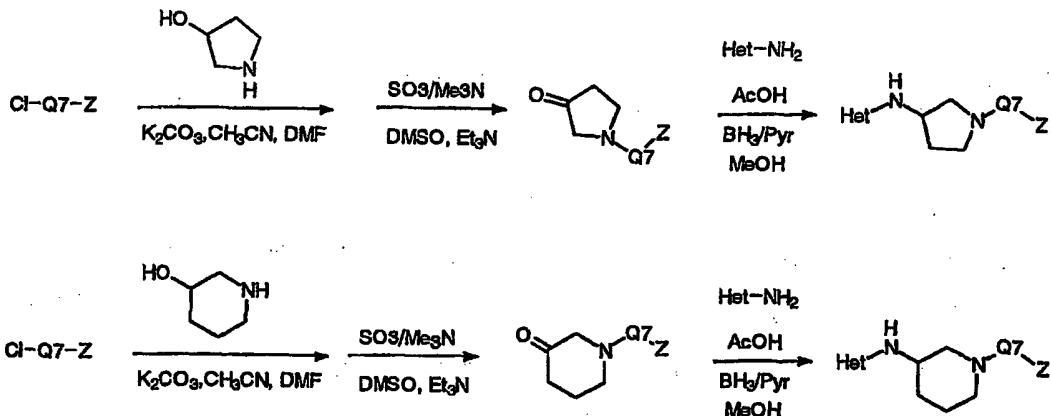
Xが基(ii)の化合物は、アミノ誘導体 $\text{Het}-\text{NH}_2$ (Het は前記で定義した内容と同義である)と、カルボン酸誘導体 $\text{Z}-\text{Q}_2-\text{COOH}$ (Z および Q_2 は前記で定義した内容と同義である)とを適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

スキーム4

Xが基(iv)（式中、Q 6はピペリジンを表す）の化合物は、4-ピペリドン誘導体とアミノ誘導体 Het-NH₂（Hetは前記で定義した内容と同義である）（例えば、5-アミノインダゾール）と、適当な溶媒（例えば、メタノール）中、酸により脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

スキーム5

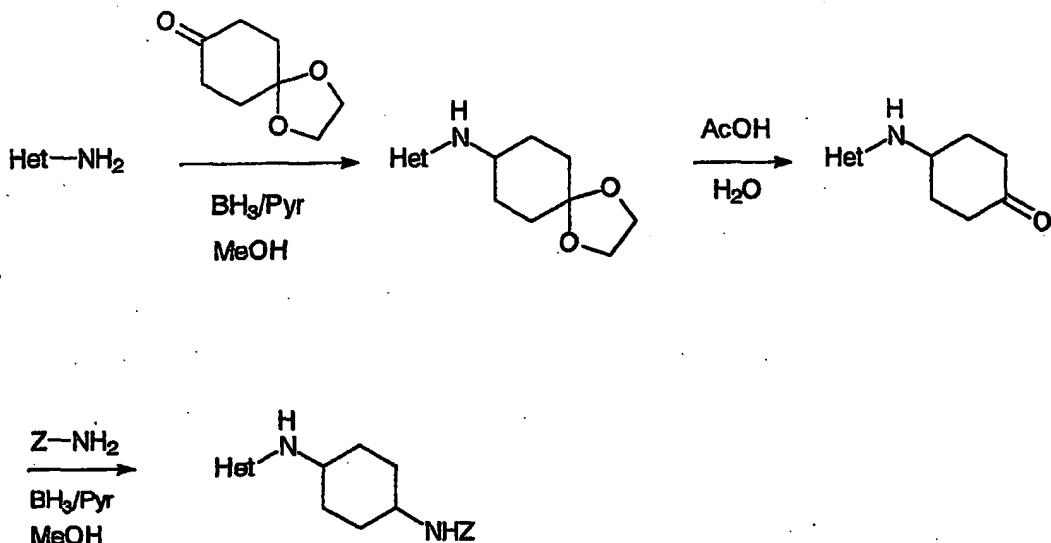
Xが基(iv)（式中、Q 6はピペリジンを表す）の化合物は、4-ピペリドン1水和物を塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、Cl-Q7-Z（Q7およびZは前記で定義した内容と同義である）（例えばベンジルクロライド）と反応させてN-ベンジル化し、アミノ誘導体 Het-NH₂（Hetは前記で定義した内容と同義である）（例えば、5-アミノインダゾール）を加え、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

スキーム 6

Xが基(iv)（式中、Q 6はピロリルを表す）の化合物は、まず、(R) - (-) - 3 - ピロリジノール塩酸塩に塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、C 1 - Q 7 - Z (Q 7およびZは前記で定義した内容と同義である)（例えばベンジルクロライド）を作用させて N-ベンジル化し、トリエチルアミンを無水ジメチルスルホキサイドに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体を加え酸化することにより中間体を得、次いでこの中間体に対しアミノ誘導体 Het - NH₂ (Hetは前記で定義した内容と同義である)（例えば、5 - アミノインダゾール）を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン - ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

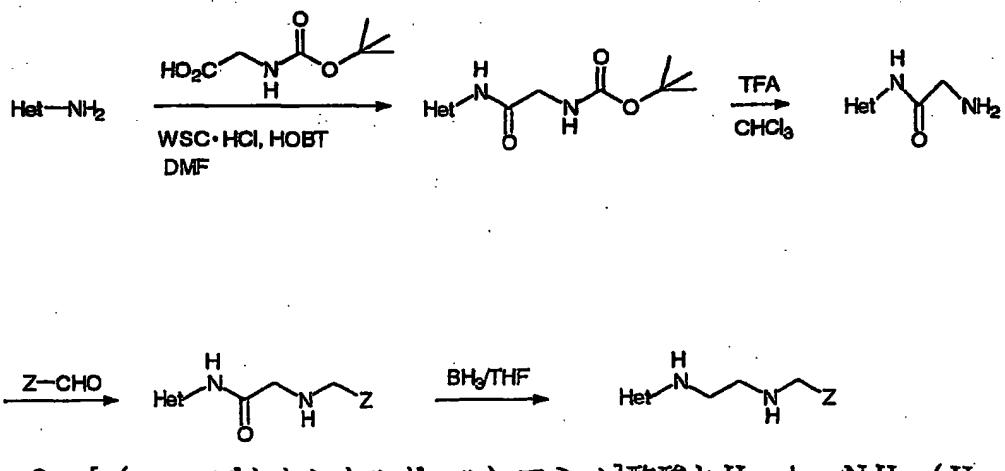
Xが基(iv)（式中、Q 6はビペリジルを表す）の化合物も同様にして製造できる。

スキーム 7



Xが基(iv)（式中、Q 6はシクロヘキシルを表す）の化合物は、1, 4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタールと、アミノ誘導体 Het-NH₂ (Hetは前記で定義した内容と同義である)（例えば、5-アミノインダゾール）を適当な溶媒（例えば、メタノール）に溶かし、酢酸にて脱水縮合レイミン形成させ、室温でボラン-ビリジン錯体で還元し中間体のアミノ体を得、次いで、アミノ体を酢酸-水に溶解し、70～100°C、好ましくは約80°Cで攪拌しケトン体を得、更にこのケトン体に適当なアミノ体Z-NH₂ (Zは前記で定義した内容と同義である) を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後に適当な還元剤（例えば、ボラン-ビリジン錯体）にて還元することにより製造できる。

スキーム 8

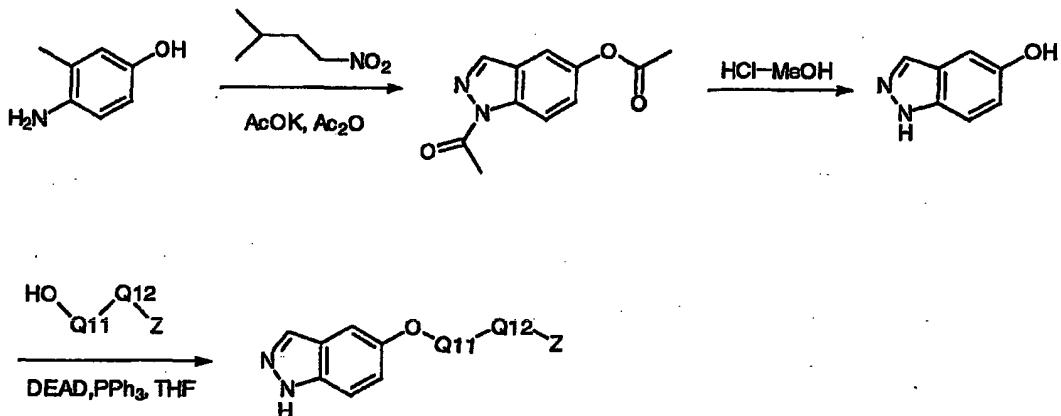


2-[(tert-ブトキカルボニル) アミノ]酢酸と Het-NH₂ (Hetは

前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) とを、ジメチルアミノピリジンおよびジメチルホルムアミドに溶解し、0～25°C、好ましくは約0°CでN-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた。反応混合物を室温で攪拌しアミド体を生成させる。

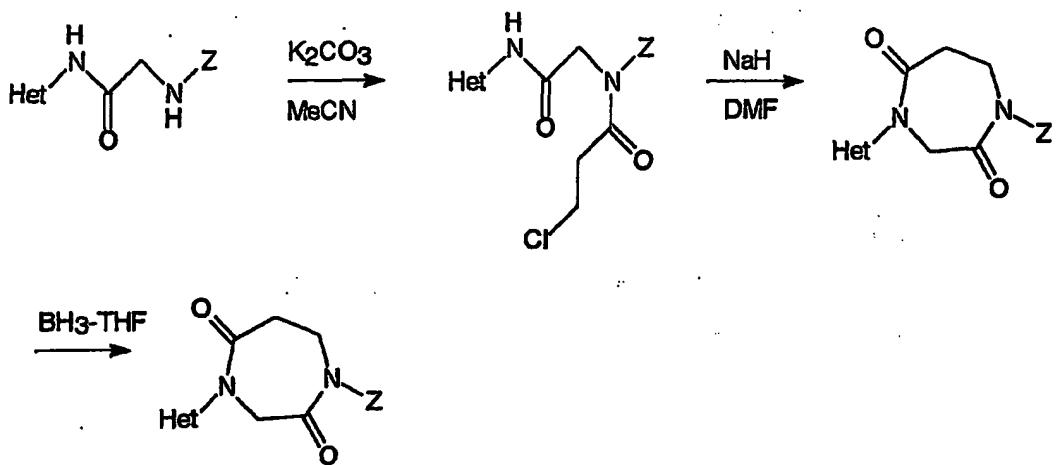
アミド体の保護基をトリフルオロ酢酸にて脱保護した後、ベンズアルデヒドを作用させ、酢酸にて脱水縮合し、イミン形成後、ソジウム トリアセトキシボロハイドライドにて還元しアミンとした後、ボラン-ピリジン錯体にてアミドを還元することによりXが基(v) (式中、Q8、Q10がメチレンを表し、Q9は-NH-を表す) の化合物を製造できる。Q8、Q10がメチレン以外を表す化合物も同様にして製造できる。

スキーム9



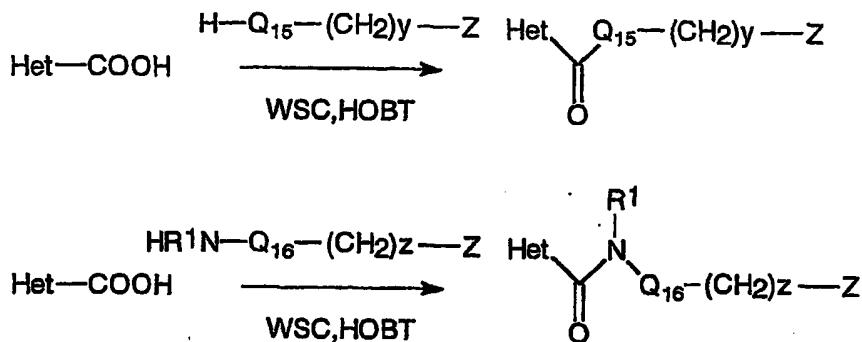
4-アミノ-m-クレゾールを酢酸カリウム存在下、無水酢酸をクロロベンゼンにけん濁させ、70～100°C、好ましくは約80°Cで硝酸イソアミルを加え攪拌し、インダゾール骨格を形成する。得られた中間体を塩酸-メタノールに溶解し、好ましくは室温で攪拌し、脱アセチル化する。

これとHO-Q11-Q12-Z (例えば、1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン) およびトリフェニルホスフィンをテトラヒドロフランに溶解し、室温でジエチルアゾジカルボキシレートを作用させXが基(vi) の化合物を製造できる。スキームに記載された化合物以外の化合物は、Het-OHとHO-Q11-Q12-Zとを同様に反応させることにより製造できる。

スキーム 10

スキーム8で得られた最終生産物を適当な溶媒（例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、3-クロロプロピオニオルクロライドを作用させて三級アミンを精製する。得られた三級アミンを適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、70～100°C、好ましくは、80°Cで攪拌し、閉環体を得る。得られた閉環体をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下（例えば、0～25°C、好ましくは0°C）にて、ボラン-テトラハイドロフラン錯体を加え、昇温し（例えば25～80°C、好ましくは、60°C）、還元することによりXが式(vii)である化合物を製造できる。

スキーム1～11において得られた化合物は、必要であれば、再結晶、クロマトグラフィー等により、反応混合物から分離、精製することができる。

スキーム 11

カルボン酸誘導体：Het-COOHと、アミン誘導体：H-Q₁₅-(CH₂)_y-ZまたはHR¹N-Q₁₆-(CH₂)_z-Zとを縮合剤の存在下反応させることにより、Xが基(viii)または基(ix)の式(I)の化合物を得ることができる。

化合物の用途

式(I)および式(Ia)の化合物はRh₀キナーゼ阻害活性を有する(薬理試験例1参照)。従って、式(I)および式(Ia)の化合物はRh₀キナーゼにより媒介される疾患の治療に用いることができる。Rh₀キナーゼにより媒介される疾患としては、高血圧症、喘息(例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管痙攣、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症が挙げられる。

本発明によれば、式(Ia)の化合物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rh₀キナーゼにより媒介される疾患の治疗方法が提供される。

本発明によればまた、Rh₀キナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、式(Ia)の化合物の使用が提供される。

高血圧症、喘息等

Rh₀は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRh₀はROCK/Rh₀キナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、平滑

筋収縮において機能していることが明らかにされている (K.Kimura et al., Science, Vol.273, No.5272, pp245-248(1996);Kureishi et al., J.Biol.Chem.,Vol.272, No.19, p p12257-60(1997))。平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、切迫早産、縁内障、視野狭窄、勃起障害、頻尿等の病態に深く関与している (例えば、高血圧 : A.P.Samlyo et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., Vol.134, pp209-34(1999)、狭心症 : Shimokawa et al., Cardiovasc.Res., Vol.43, No.4, pp1029-39(1999);Satoh, H., & Kawahara, K : Jpn. J. Pharmacol., 79 (suppl) : 211P, 1999、脳血管攣縮 : 佐藤元彦、貝淵弘三、: 第 57 回日本脳外科学会総会抄録集 : 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther., Vol.82, No.2-3, pp123-31(1991);Shimokawa et al., Cardiovasc.Res., Vol.43, No.4, pp1029-39(1999)、勃起障害 : Andersson, K. E. & Stief, C. G. & World J. Urol.15,14-20(1997))。

高血圧症に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、自然発症性高血圧ラット (SHR) 、二腎性高血圧ラット、および食塩 Deoxycorticosterone acetate ラット (DOCA ラット) において降圧作用を有する (Uehata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389 : 990-994, 1997)。

また、喘息に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、摘出気管支や気管支喘息モデル動物において、気管支拡張作用および抗喘息作用を有する (WO 93/05021、WO 95/28387)。また、R h o キナーゼ阻害剤は、気管支喘息モデルにおいて、アセチルコリン吸入による気管支抵抗上昇を用量依存的に抑制し、in vitro においてヒト末梢血好酸球における PAF による chemotaxis を濃度依存的に抑制する (飯塚邦彦 : アレルギー, 47 : 943, 1998, 飯塚邦彦、吉井明弘 : 日本呼吸器学雑誌, 37 : 196, 1999)。また、R h o キナーゼは白血球の遊走にも関与している。

勃起障害に関しては、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤は、in vitro においてラット陰茎海綿体の弛緩作用を有し、in vitro においてラット陰茎海綿体圧の上昇作用を有する (Kanchan Chitaley et al., Nature Medicine, Vol.7, No.1, 119-122 (2001))。

実際、本発明の式 (I) および式 (I a) の化合物は白血球遊走阻害作用および血圧低下作用を有する (薬理試験例 2 および 5 参照)。

従って、本発明の式 (I) および式 (I a) の化合物は高血圧症、喘息 (例えば、気管支喘息) 、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、縁内障、視野狭窄、勃起障害および頻尿等の治療に用いることができる。

癌、癌転移等

R h o は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化され

たRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の細胞現象の分子スイッチとして機能している（P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998);K.Itoh et al., Nat. Med., Vol5, No.2, pp221-5(1999)）。

細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している（実験医学 Vol.17, No.7(1999)）。

特に、細胞の悪性化と癌の転移・浸潤に関しては、Rhoは細胞の形態制御に加えて増殖、特に細胞周期のG1期からS期進行に関与している（Yamamoto, M., Marui, N., Oncogene, 8 : 1449-1455, 1993）。また、Dblなどの癌遺伝子がRhoファミリーのGDP-GTP交換因子であることが発見された（Hart, M.J., Eva, A., Nature, 354 : 311-314, 1991）。また、Rasの情報伝達の下流でRacやRhoが活性化されることが明らかとなった（Ridley, A. J. & Hall, A. : Cell, 70 : 401-410, 1992）。

また、RacやRhoがRasの下流にあってRasによる細胞の悪性化に関与している可能性が報告されている（Qui, R. G., Chen, J., et al., : Nature, 374 : 457-459, 1995., Qui, R. G., Chen, J., et al., : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92 : 11781-11785, 1995., Khosravi-Far, R., Solski, P. A., : Mol. Cell. Biol., 15 : 6443-6453, 1995）。また、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤（Y-27632）によりRhoからROCKへの経路が悪性化に関与していることが証明された（Sahai, E., Ishizaki, T., : Curr. Biol., 9 : 136-145, 1999）。

また癌浸潤における細胞運動においては、白血球同様、運動装置であるアクトミオシン系とそれを制御する細胞内シグナル伝達系により調整されており、Rhoファミリータンパク質は細胞骨格タンパク質を調節し、細胞の形態変化、接着、運動、分裂、転写調節等の多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞系で報告されている（K.Itoh et al., Nat. Med., Vol.5, No.2, pp221-5(1999);P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998)）。

更に、Rhoの下流のROCKがアクトミオシン系の活性化を介して浸潤運動を制御していることも報告されている(Yoshioka, K., Matsumura, F., : J. Biol. Chem., 273 : 5146-5154, 1998)。ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤(Y-27632)によりRhoからROCKへの経路を制御することでこれらの浸潤運動が抑制されることが示されている(Itoh, K., Yoshioka, K., : Nature Med., 5 : 221-225, 1999)。

従って、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、および細菌の感染の治療に用いることができる。

腎疾患

Rho GDIノックアウトマウスにおいて腎臓障害が認められた(Oncogene, 1999;18(39):5373-80)。

また前記のように、Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞接着や白血球の遊走に関与している。細胞接着や白血球の遊走は炎症、特に腎炎、に関与している(藤本修, 貝淵弘三, 日本国内科学会雑誌, 1999;88(1):148-54)。

更に、RhoはHGF、酸化LDL、血小板、あるいはNa-H交換を介して腎炎に関与している(Mol.Cell.Biol.1995;15(2):1110-22; J.Biol.Chem.1999;274(43):30361-4; J.Biol.Chem.,1999;274(40):28293-300; EMBO J.,1998;17(16):4712-22)。

実際、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は蛋白尿改善作用を有する(薬理試験例3および4参照)。

従って、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、およびIgA腎症の治療に用いることができる。

炎症、血栓の形成と関連する疾患等

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはRhoキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、血小板凝集、白血球の凝集や白血球の遊走等の細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている(K.Naka et al., Blood, Vol.90, No.10, pp3736-42(1997))。

血小板凝集、白血球の凝集、白血球の遊走は血栓、炎症、線維化等に深く関与し

ている。

実際、式(I)および式(Ia)の化合物は白血球遊走阻害活性を有する(薬理試験例2参照)。

従って、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は、炎症、喘息、血栓形成に関連する疾患(例えば、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、血栓閉塞症、汎発性血管凝固症候群)、リウマチ、および線維症の治療に用いることができる。

本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方できる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤(液剤、懸濁剤等)、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤(例えば、テープ剤)、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏等などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、溶解補助剤等を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターク、ソルビット、結晶セルロースが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油がそれぞれ挙げられる。

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネット類、キチン類、キトサン類、ベクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼ

ラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠。腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等を用いることができる。これら市販品の例としては、ウイテブゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

点眼剤とする場合は水生液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液を用いることができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘調剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約2～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.1～100重量%、好ましくは、1～50重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば1～500mg程度であり、これ

を1日1回または数回に分けて投与することができる。

実施例

本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1：N-(4-ピリジル)-N'-(2,4,6-トリクロロフェニル)ウレア

4-アミノピリジン(500mg, 3.56mmol)と2,4,6-トリクロロフェニルイソシアネイト(503.6mg, 3.56mmol, 1.0mol eq.)をトルエンに溶かし、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、エーテルにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(819mg、86.6%)を得た。

MS m/z : 315 ¹H-NMR δ : 7.43 (2H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 7.62 (2H, s), 8.35 (2H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 8.48 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

実施例2：N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジプロモ-4-フルオロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジプロモ-4-フルオロフェノール(1g, 3.70mmol)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(614.4mg, 4.44mmol)とプロム酢酸メチル(0.4ml, 4.08mmol)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[シリ

カゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (1. 12 g, 87.6%) を得た。

MS m/z : 266 $^1\text{H-NMR}$ δ : 4. 59 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 30 (1H, s)。

カルボキシル体 (191. 6 mg, 0. 58 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (50 mg, 0. 53 mmol) とWSC・HCl (126. 2 mg, 0. 64 mmol) ならびにHOBT・H₂O (86. 1 mg, 0. 64 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (122. 4 mg, 86. 6%) を得た。

MS m/z : 404 $^1\text{H-NMR}$ δ : 4. 66 (2H, s), 7. 34 (2H, s), 7. 16 (1H, s), 7. 58 (2H, dd, J = 1. 7, 4. 6 Hz), 8. 57 (2H, dd, J = 1. 5, 4. 9 Hz)。

実施例3：N1-(4-ピリジル)-2-(2, 6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2, 6-ジクロロフェノール (1 g, 6. 13 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1. 02 g, 7. 36 mmol) とプロム酢酸メチル (1. 12 g, 6. 75 mmol) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて

乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体 (1.08 g, 79.4%) を得た。

カルボキシル体 (129.1 mg, 0.58 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) とWSC・HCl (118.8 mg, 0.60 mmol) ならびにHOBT・H₂O (86.1 mg, 0.60 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (15.5 mg, 10.0%) を得た。MS m/z : 297 ¹H-NMR δ : 3.74 (2H, d, J = 2.7 Hz, CH₂), 7.24-7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例4：N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-2'-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとプロム酢酸メチルを加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (162.1 mg, 0.68 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) とWSC・

HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびにHOBT · H₂O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (40.1 mg, 17.0%)を得た。
 MS m/z : 383 ¹H-NMR δ : 4.68 (2H, s), 7.61 (2H, dd, J=1.2, 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.7, 8.1 Hz), 8.01 (1H, d d, J=1.7, 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.70 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

実施例5：N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-2'-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとプロム酢酸メチルを加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (149.9 mg, 0.68 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) とWSC · HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびにHOBT · H₂O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (63.7 mg, 28.3%) を得た。

MS m/z : 365 ¹H-NMR δ : 4.71 (2H, s), 7.24 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.70 (1H, s), 11.245 (1H, s)。

実施例6：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,4,6-トリクロロフェニル)ウレア

5-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) と 2,4,6-トリクロロフェニルイソシアネイト (150.9 mg, 0.68 mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (143.0 mg, 60.4%) を得た。

MS m/z : 384 ¹H-NMR δ : 7.74 (2H, d, J=20.0 Hz), 7.77 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

実施例7：N1-(4-ピリジル)-(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-プロパンアミド

2,6-ジクロロシンナミックアシッド (126.8 mg, 0.58 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) と WSC·HCl (126.3 mg, 0.58 mmol) ならびに HOBT·H₂O (500 mg, 0.58 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (81.9 mg, 52.6%) を得た。

MS m/z : 293. $^1\text{H-NMR}$ δ : 6.94 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.32 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 7.86 (1H, d, J=16.1 Hz), 8.42 (2H, dd, J=1.7, 4.9 Hz)。

実施例8：N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネイト (181.3mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (249.3mg, 94.3%)を得た。

MS m/z : 249. $^1\text{H-NMR}$ δ : 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.48 (2H, dd, J=1.5, 5.1 Hz), 8.31 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz)。

実施例9：N-(2, 6-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジクロロフェニルイソシアネイト (219.7mg, 1.17mmol.) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (262.2mg, 87.5%)を得た。

MS m/z : 282. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.20 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (2H, dd, J=1.7, 4.9 Hz), 8.31 (2H, dd, J=1.5, 5.1 Hz)。

実施例10：N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアネイト (216.0mg, 1.06mmol.) をトルエ

ンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物（94.3mg、29.9%）を得た。

MS m/z : 297. ¹H-NMR (500MHz) δ : 1.21 (12H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, t, J=7.9Hz), 7.49 (2H, d, J=6.1Hz), 8.30 (2H, d, J=6.1Hz)。

実施例11：N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン（100mg, 1.06mmol）と4-メトキシフェニルイソシアネイト（158.5mg, 1.06mmol）をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物（223.7mg、86.4%）を得た。

MS m/z : 243. ¹H-NMR δ : 3.77 (3H, s), 6.87 (2H, dd, J=2.1, 6.8Hz), 7.32 (2H, dd, J=2.1, 6.8Hz), 7.50 (2H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.30 (2H, dd, J=1.5, 5.1Hz)。

実施例12：N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン（100mg, 1.06mmol）と2,4-ジクロロフェニルイソシアネイト（219.7mg, 1.17mmol, 1.1eq.）をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物（279.6mg、93.3%）を得た。

MS m/z : 282 ¹H-NMR δ : 7.31 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (2H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 8.17 (1H, d, J=9.0Hz), 8.33 (2H, dd, J=1.7, 4.9Hz)。

実施例13：N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1H-5-インダゾ

リル) ウレア

5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) と 2, 6-ジクロロフェニルイソシアネイト (155.3 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq.) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、紫色結晶の表題化合物 (232.6 mg, 96.5%)を得た。

MS m/z : 321 ¹H-NMR δ : 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例14：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2, 6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとプロム酢酸メチルを加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (182.6 mg, 0.83 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) とWSC-HCl (178.4 mg, 0.90 mmol) ならびにHOBT·H₂O (121.8 mg, 0.90 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、無色結晶の表題化合物(198.5mg、78.7%)を得た。

MS m/z : 336 ¹H-NMR δ : 4.64 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=7.8Hz), 7.53 (2H, dd, J=1.7, 9.0Hz), 8.04 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.06 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例15：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとプロム酢酸メチルを加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム】にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム】にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体(197.4mg, 0.83mmol)のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol)とWSC·HCl(178.4mg, 0.90mmol)ならびにHOBT·H₂O(121.8mg, 0.90mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、無色結晶の表題化合物（210.2mg、79.1%）を得た。

MS m/z : 354 ¹H-NMR δ : 4.62 (2H, s), 7.49 (1H, t, J=8.8Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.7, 8.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.06 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例16：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)アセタミド

2,4,6-トリクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム】にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム】にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体（105.4mg, 0.41mmol）のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（50mg, 0.38mmol）とWSC·HCl（89.2mg, 0.45mmol）ならびにHOBT·H₂O（60.9mg, 0.45mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノ

ール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (75.1 mg, 54.1%) を得た。MS m/z : 370 ·¹H-NMR δ : 4.65 (2H, s), 7.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.75 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例 17 : N1-(4-ピリジル)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)スルファニル]アセタミド

2,6-ジクロロチオフェノール (300 mg, 1.68 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (277.8 mg, 2.01 mmol) とブロム酢酸メチル (0.2 ml, 1.84 mmol) を加え、80°C にて 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mg, 3.56 mmol) を加え、外温 80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体 (360.2 mg, 86.6%) を得た。

カルボキシル体 (50 mg, 0.53 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (138.5 mg, 0.58 mmol) と WSC · HCl (118.8 mg, 0.60 mmol) ならびに HOBT · H₂O (86.1 mg, 0.60 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、薄黄色結晶の表題化合物 (26.4 mg, 15.9%) を得

た。

MS m/z : 313. ¹H-NMR δ : 3.74 (2H, d, J=2.7, CH₂), 7.24-7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例18：N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (100mg, 0.57mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfoリル (0.15ml, 0.69mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (0.1ml, 0.69mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (64.7mg, 0.69mmol, 1.2eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (101.5mg, 66.6%)を得た。

MS m/z : 265. ¹H-NMR δ : 6.08 (2H, d, J=5.37Hz), 6.73 (1H, t, J=5.37), 7.34 (2H, dd, J=1.58, 4.88), 7.38 (1H, dd, J=1.22, 7.32), 7.51 (2H, d, J=7.81), 8.28 (2H, dd, J=1.71, 4.88), 8.84 (1H, s)。

実施例19：N-シクロヘキシリ-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) とシクロヘキシリソシアネイト (146.3mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (216mg, 92.8%)を得た。

MS m/z : 219. ¹H-NMR δ : 1.13-1.36 (5H, m), 1.52-1.55 (1H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例20：N-[1-(4-プロモフェニル)エチル]-N'-(1,3-ジ

オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) と 4-プロモフェニルエチルイソシアネイト (153.4 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (62.5 mg, 26.1%)を得た。

MS m/z : 388. ¹H-NMR (500 MHz) δ: 1.21 (1H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.49 (2H, d, J=6.1 Hz), 8.30 (2H, d, J=6.1 Hz)。

実施例21: N-(1-ペンジル-3-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

N-ペンジル-3-ビペリドン (186.5 mg, 0.83 mmol) に、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。メタノールを溶媒として氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (0.08 ml, 0.83 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (178.7 mg, 77.7%)を得た。

MS m/z : 306. ¹H-NMR δ: 1.40-1.60 (3H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 6.75 (2H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 7.15-7.28 (10H, m), 7.78 (1H, d, J=0.7 Hz)。

実施例21の化合物の塩の形成

実施例21の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置した後

析出した白色沈殿を濾取し、冰浴で冷やしたメタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

実施例22：N-[1-(4-プロモベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1-H-5-イミダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩(100mg, 0.65mmol)と4-プロモベンジルプロマイド(162.7mg, 0.65mmol, 1.0eq.)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(180mg, 1.30, 2.0eq.)を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール(69.33mg, 0.52mmol, 0.8eq.)を加え、酢酸(一滴)を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス(0.8ml, 0.78mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注なし、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(131.2mg, 52.4%)を得た。

MS m/z : 385. ¹H-NMR δ : 1.43-1.46(2H, m), 2.02(2H, d, J=12.0Hz), 2.12(2H, t, J=9.0Hz), 2.79(1H, d, J=9.0Hz), 2.82(1H, s), 3.23-3.28(1H, m), 3.43(2H, s), 6.73(2H, dd, J=2.2, 7.8Hz), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, d, J=1.0Hz), 7.22(1H, dd, J=1.0, 9.5Hz), 7.38(2H, dd, J=1.8, 6.6Hz), 7.80(1H, d, J=1.0Hz)。

実施例23：N-[1-(3-プロモベンジル)-4-ピペリジル]-4-(1H-5-イミダゾリル)アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (100 mg, 0. 65 mmol) と 3-プロモベンジルプロマイド (162. 7 mg, 0. 65 mmol, 1. 0 e q.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (180 mg, 1. 30, 2. 0 e q.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (69. 33 mg, 0. 52 mmol, 0. 8 e q.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0. 8 ml, 0. 78 mmol, 1. 2 e q.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (47. 6 mg, 20. 0%)を得た。

MS m/z : 385. ¹H-NMR δ : 2. 18-2. 25 (4H, m), 3. 14 (2H, t, J=12. 0 Hz), 3. 59 (2H, d, J=12. 0 Hz), 3. 88-4. 00 (1H, m), 4. 32 (2H, s), 7. 45-7. 53 (3H, m), 7. 64 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 74 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 92 (1H, s), 8. 18 (1H, d, J=0. 7 Hz)。

実施例 24 : N 1-(4-ピリジル)-2-(2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェノール (2. 0 g, 11. 05 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1. 83 g, 13. 26 mmol, 1. 2 e q.) とブロム酢酸メチル (1. 69 g, 11. 05 mmol, 1. 0 e q.) を加え、80°Cにて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

白色結晶のエステル体（2. 66 g、95. 2%）を得た。

エステル体（2. 66 g, 10. 51 mmol）のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体（2. 31 g、92. 0%）を得た。

カルボキシル体（1. 0 g, 4. 18 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（393 mg, 4. 18 mmol, 1. 0 eq.）とWSC·HCl（964 mg, 5. 02 mmol, 1. 2 eq.）ならびにHOBt·H₂O（678 mg, 5. 02 mmol, 1. 2 eq.）を加え、室温にて3時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、無色結晶の表題化合物（155 mg、11. 8%）を得た。

MS m/z : 314. ¹H-NMR δ : 4. 63 (2 H, s), 7. 15 (2 H, d, J = 7. 81 Hz), 7. 59 (2 H, dd, J = 1. 59, 4. 76 Hz), 8. 57 (2 H, dd, J = 1. 46, 4. 88 Hz), 8. 77 (1 H, s)。

実施例25：N1-(4-ピリジル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)アセタミド

2, 4-ジクロロフェニル酢酸（500 mg、2. 44 mmol）ジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（230 mg, 2. 44 mmol, 1. 0 eq.）とWSC·HCl（470 mg, 2. 44 mmol, 1. 0 eq.）ならびにHOBt·H₂O（330 mg, 2. 44 mmol, 1. 0 eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (54 mg, 7.9%) を得た。

MS m/z : 280. ¹H-NMR δ : 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, 1.95), 7.47 (2H, d, J = 6.21), 7.78 (1H, s), 8.46 (2H, d, J = 6.10)。

実施例 26：エチル 3, 5-ジクロロ-4-[2-オキソ-2-(4-ピリジルアミノ)エトキシ]ベンゾエイト

3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル (1.5 g, 6.38 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.06 g, 7.66 mmol, 1.2 eq.) とプロム酢酸メチル (0.98 g, 6.38 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (1.88 g, 96.0%) を得た。

エステル体 (1.88 g, 6.12 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶の表題化合物のカルボキシル体 (750 mg, 43.9%) を得た。

カルボキシル体 (750 mg, 2.69 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (266 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) と WSC · HCl (542 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) ならびに HOBT · H₂O (381 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) を加え、室温にて 15 時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。中間体 (180 mg, 19.6%) を結晶として得た。

中間体 (50 mg, 0.15 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に炭酸カ

リウム (24 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) とヨウ化エチル (27 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) を加え、外温 80°C にて 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査を TLC プレパラート [クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (5 mg, 9.2%) を得た。

MS m/z : 369. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.08$ Hz), 4.72 (2H, s), 7.60 (2H, d, $J = 6.10$ Hz), 8.05 (2H, s), 8.58 (2H, d, $J = 5.85$ Hz), 8.84 (1H, s)。

実施例 27 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセタミド

2,6-ジフルオロフェノール (1.0 g, 7.69 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 9.22 mmol, 1.2 eq.) とプロム酢酸メチル (1.18 g, 7.69 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (1.31 g, 98.5%) を得た。

エステル体 (1.31 g, 7.53 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.39 g, 98.2%) を得た。

カルボキシル体 (1.39 g, 7.39 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (700 mg, 7.39 mmol, 1.0 eq.) と WSC · HCl (1.70 g, 8.87 mmol, 1.2 eq.) ならびに H

OBt · H₂O (1. 20 g, 8. 87 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (107 mg, 5. 4%)を得た。

MS m/z : 264. ¹H-NMR δ : 4. 84 (2H, s), 7. 11 - 7. 17 (3H, m), 7. 60 (2H, dd, J=1. 59, 4. 76 Hz), 8. 44 (2H, dd, J=1. 46, 4. 88 Hz), 10. 48 (1H, s)。

実施例28：N1-(4-ピリジル)-2-(2, 4, 6-トリフルオロフェノキシ)アセタミド

2, 4, 6-トリフルオロフェノール (2. 0 g, 13. 50 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (2. 12 g, 16. 21 mmol, 1. 2 eq.) とブロム酢酸メチル (2. 07 g, 13. 50 mmol, 1. 0 eq.) を加え、80°Cにて1時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (2. 76 g, 92. 9%)を得た。

エステル体 (2. 76 g, 12. 55 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (2. 15 g, 83. 3%)を得た。

カルボキシル体 (1. 0 g, 4. 85 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (457 mg, 4. 85 mmol, 1. 0 eq.) とWSC · HCl (1. 12 g, 5. 83 mmol, 1. 2 eq.) ならびにHO Bt · H₂O (0. 79 g, 5. 83 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温に

て3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、無色結晶の表題化合物(7.3mg、5.4%)を得た。

MS m/z : 282. ¹H-NMR δ: 4.80 (2H, s), 7.27 (2H, t, J=9.03Hz), 7.60 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 8.44 (2H, dd, J=1.57, 4.77Hz), 10.47 (1H, s)。

実施例29:N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-プロピオニルフェノキシ)アセタミド

3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシプロピオフェノール(400mg, 2.15mmol)のDMF溶液に水素化ナトリウム(77mg, 3.22mmol, 1.5 eq.)とブロム酢酸メチル(329mg, 2.15mmol, 1.0 eq.)を加え、80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、無色結晶のエステル体(390mg、70.4%)を得た。

エステル体(390mg, 1.51mmol)のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体(280mg、75.9%)を得た。

カルボキシル体(100mg, 0.41mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン(40mg, 0.41mmol, 1.0 eq.)とWSC·HCl(94mg, 0.49mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT·H₂O(66mg, 0.49mmol, 1.2 eq.)を加え、室温にて16

時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (17 mg, 13.0%) を得た。

MS m/z : 321. ¹H-NMR δ : 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.16 Hz), 4.82 (2H, s), 7.58 (2H, dd, J = 1.59, 4.76 Hz), 7.62 (2H, d, J = 4.64), 8.58 (2H, d, J = 6.03 Hz), 8.66 (1H, s)。

実施例30：N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)アセタミド

2,6-ジフルオロー-4-クレゾール (1.50 g, 8.47 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 10.17 mmol, 1.2 eq.) とプロム酢酸メチル (1.30 g, 8.47 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のエステル体 (1.85 g, 98.4%) を得た。

エステル体 (1.85 g, 8.34 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.21 g, 71.6%) を得た。

カルボキシル体 (500 mg, 2.46 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (230 mg, 2.46 mmol, 1.0 eq.) と WSC · HCl (570 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBt · H₂O (400 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温

にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物(60mg、7.8%)を得た。

MS m/z : 310. ¹H-NMR δ: 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.17 (2H, d, J=0.49Hz), 7.59 (2H, d, J=1.58, 4.76Hz), 8.57 (2H, dd, J=1.57, 4.75Hz), 8.89 (1H, s)。

実施例31：N1-(4-ヒリジル)-2-シクロヘキシリルアセタミド

シクロヘキシリル酢酸(100mg、0.70mmol)ジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン(66mg、0.70mmol, 1.0 eq.)とWSC・HCl(162mg, 0.85mmol, 1.2 eq.)ならびにHOBT・H₂O(114mg, 0.85mmol, 1.2 eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物(23mg、15.0%)を得た。

MS m/z : 218. ¹H-NMR δ: 0.91-1.20 (2H, m), 1.10-1.26 (3H, m), 1.56-1.80 (6H, m), 2.22 (2H, d, J=7.08Hz), 7.55 (2H, dd, J=1.46, 4.64Hz), 8.39 (2H, d, J=6.10Hz), 10.21 (1H, s)。

実施例32：N1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ)アセタミド

実施例4のカルボキシリ体(100mg、0.45mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピラゾロ(3,4-d)ピリミジン(61mg, 0.45mmol, 1.0 eq.)とWSC・HCl(104mg, 0.54mmol,

1, 1. 2 e q.) ならびに HOBt · H₂O (73 mg, 0. 54 mmol, 1. 2 e q.) を加え、室温にて 5 日間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (63 mg, 39. 1%) を得た。

MS m/z : 355. ¹H-NMR δ : 4. 91 (2H, s), 7. 62 (2H, d, J=8. 29 Hz), 8. 49 (1H, s); 8. 64 (1H, s), 11. 25 (1H, s), 13. 97 (1H, s)。

実施例 33 : N1-(1H-5-インダゾリル)-1-シクロヘキサンカルボキシアミド

シクロヘキシカルボン酸 (96 mg, 0. 75 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (100 mg, 0. 75 mmol, 1. 0 e q.) と WSC · HCl (173 mg, 0. 90 mmol, 1. 2 e q.) ならびに HOBt · H₂O (122 mg, 0. 75 mmol, 1. 2 e q.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (80 mg, 44. 0%) を得た。

MS m/z : 243. ¹H-NMR δ : 1. 14-1. 34 (3H, m), 1. 44 (2H, q, J=11. 38 Hz), 1. 62-1. 69 (1H, m), 1. 73-1. 84 (4H, m), 2. 33 (1H, tt, J=3. 42, 11. 59 Hz), 7. 42 (1H, dd, J=1. 46, 9. 03 Hz), 7. 45 (1H, d, J=9. 03 Hz), 7. 98 (1H, s), 8. 12 (1H, s), 9. 76 (1H, s), 12. 92 (1H, s)。

実施例 34 : N1-(1H-5-インダゾイル)-1-シクロヘキシルアセタミド

シクロヘキシル酢酸 (107 mg, 0. 75 mmol) ジメチルホルムアミド

溶液に5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とWSC·HCl(173mg, 0.90mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT·H₂O(122mg, 0.75mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(71mg、36.8%)を得た。

MS m/z : 257. ¹H-NMR δ: 0.92-1.04 (2H, m), 1.10-1.30 (3H, m), 1.58-1.82 (6H, m), 2.19 (2H, d, J=7.08Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.71, 9.03Hz), 7.45 (1H, d, J=8.78Hz), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例35：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-2-クマル酸(500mg、3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0eq.)とWSC·HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT·H₂O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(340mg、40.0%)を得た。

MS m/z : 279. ¹H-NMR δ: 6.87 (1H, t, J=7.68Hz), 6.86 (1H, d, J=15.86), 6.93 (1H, d, J=8.05), 7.22 (1H, dt, J=1.71, 8.78Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=15.86Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.98

(1H, s)。

実施例36：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-3-クマル酸(500mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0 eq.)とWSC・HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT・H₂O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物(161mg, 18.9%)を得た。

MS m/z : 279. ¹H-NMR δ: 6.78 (1H, d, J=15.61Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.20, 8.05Hz), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.81Hz), 7.25 (1H, t, J=7.81Hz), 7.48 (1H, d, J=15.61Hz), 7.51 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.21 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例37：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-4-クマル酸(500mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0 eq.)とWSC・HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT・H₂O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物(318mg, 37.4%)を得た。

MS m/z : 279. ¹H-NMR δ : 6.63 (1H, d, J = 15.61 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.54 Hz), 7.45 - 7.51 (5H, m), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.92 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例38：N1-(1H-5-インダゾリル)-E-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

カフェイン酸 (550mg, 3.05mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (406mg, 3.05mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (702mg, 3.65mmol, 1.2eq.) ならびにHOBr·H₂O (493mg, 6.65mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (130mg, 14.4%)を得た。

MS m/z : 295. ¹H-NMR δ : 6.56 (1H, d, J = 15.61 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.05 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.95, 8.05 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.95 Hz), 7.40 (1H, d, J = 15.61 Hz), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例39：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4-ジニトロフェニル)アセタミド

2,4-ジニトロフェニル酢酸 (300mg, 1.33mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (176mg, 1.33mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (306mg, 1.59mmol, 1.2eq.) ならびにHOBr·H₂O (215mg, 1.59mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物（32mg、7.1%）を得た。

MS m/z : 341. ¹H-NMR δ: 4.30 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J=1.95, 8.78Hz), 7.49 (1H, d, J=8.78Hz), 7.91 (1H, d, J=8.54Hz), 7.98-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=1.95Hz), 8.78 (1H, d, J=2.44Hz), 10.30 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例40：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロベンアミド

4-ヒドロキシ-3-メトキシケイ皮酸（200mg, 1.12mmol）ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（149mg, 1.12mmol, 1.0eq.）とWSC・HCl（259mg, 1.34mmol, 1.2eq.）ならびにHOBT・H₂O（182mg, 1.34mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（158mg、45.5%）を得た。

MS m/z : 309. ¹H-NMR δ: 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=15.61Hz), 6.83 (1H, d, J=8.05Hz), 7.07 (1H, dd, J=1.95, 8.05Hz), 7.19 (1H, d, J=1.95Hz), 7.49 (1H, d, J=15.37Hz), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.96 (1H, s)。

実施例41：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-プロベンアミド

3-ヒドロキシ-4-メトキシケイ皮酸（200mg, 1.12mmol）ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（149mg, 1.12mmol, 1.0eq.）とWSC・HCl（259mg, 1.34mmol, 1.2eq.）ならびにHOBT・H₂O（182mg, 1.34mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物（100mg、28.8%）を得た。

MS m/z : 309. ¹H-NMR δ: 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=15.37Hz), 6.97 (1H, d, J=8.05Hz), 7.04 (1H, dd, J=1.95, 8.05Hz), 7.05 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=15.61Hz), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例42：N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペンアミド

3,4-ジメトキシケイ皮酸（234mg, 1.12mmol）ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（149mg, 1.12mmol, 1.0eq.）とWSC・HCl（259mg, 1.34mmol, 1.2eq.）ならびにHOBT・H₂O（182mg, 1.34mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（164mg、45.2%）を得た。

MS m/z : 323. ¹H-NMR δ: 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.73 (1H, d, J=15.61Hz), 7.02 (1H, d, J=8.54), 7.19 (1H, dd, J=1.95, 8.54Hz), 7.22 (1H, d, J=1.95Hz), 7.51 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=15.86Hz), 8.03 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例43：N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)プロペンアミド

3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリル酸（240mg, 1.32mmol）ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（175mg, 1.32mmol, 1.0eq.）とWSC・HCl（303mg, 1.58mmol, 1.2eq.）ならびにHOBT・H₂O（213mg, 1.58mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶（180mg、46.1%）を得た。

得られた結晶（30mg、0.1mmol）DMF溶液に水酸化パラジウム（スパチュラ小1）を加え、水素置換し室温にて2時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄した。ろ液に水を注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。結晶の表題化合物（7mg、26.7%）を得た。

MS m/z : 300. ¹H-NMR δ : 2.77 (2H, t, J = 7.44 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.32 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.66 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.66 Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例44：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセタミド

3,4-ジヒドロキシ酢酸（200mg, 1.19mmol）ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（158mg, 1.19mmol, 1.0 eq.）とWSC・HCl（274mg, 1.43mmol, 1.2eq.）ならびにHOBT・H₂O（193mg, 1.43mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物（33mg, 9.8%）を得た。

MS m/z : 283. ¹H-NMR δ : 3.43 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J = 2.20, 8.05 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.05 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.46, 9.03 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.

9.9 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.76 (2H, s), 10.01 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

実施例45：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アセタミド

3,4-メチレンジオキシフェニル酢酸 (214mg, 1.19mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (158mg, 1.19mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (274mg, 1.43mmol, 1.2eq.) ならびにHOBT·H₂O (193mg, 1.43mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (166mg, 47.4%)を得た。

MS m/z : 295. ¹H-NMR δ: 3.55 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=1.34, 7.93Hz), 6.86 (1H, d, J=8.05Hz), 6.92 (1H, d, J=1.46), 7.41 (1H, dd, J=1.71, 8.78Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例46：N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロペンアミド

3,4-ジヒドロキシケイ皮酸 (200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (146mg, 1.10mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (253mg, 1.32mmol, 1.2eq.) ならびにHOBT·H₂O (178mg, 1.32mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (79mg, 24.

2 %) を得た。

MS m/z : 297. ¹H-NMR δ : 2. 53 (2H, t, J=8. 29 Hz), 2. 75 (2H, t, J=7. 56 Hz), 6. 48 (1H, dd, J=2. 20, 8. 05 Hz), 6. 62 (1H, d, J=8. 05 Hz), 6. 63 (1H, s), 7. 38 (1H, dd, J=1. 71, 9. 03 Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 78 Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 61 (1H, s), 8. 70 (1H, s), 9. 84 (1H, s), 12. 93 (1H, s)。

実施例 4 7 : N1 - (1H - 5 - インダゾリル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 (148 mg, 0. 89 mmol, 1) ジメチルホルムアミド溶液に 5 - アミノインダゾール (119 mg, 0. 89 mmol, 1. 0 eq.) と WSC · HCl (205 mg, 1. 07 mmol, 1. 2 eq.) ならびに HOBt · H₂O (145 mg, 1. 07 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (95 mg, 38. 0 %) を得た。

MS m/z : 281. ¹H-NMR δ : 2. 55 (2H, t, J=7. 68 Hz), 2. 81 (2H, t, J=7. 56 Hz), 6. 66 (2H, d, J=8. 29 Hz), 7. 04 (2H, d, J=8. 54 Hz), 7. 38 (1H, dd, J=1. 71, 8. 78 Hz), 7. 45 (1H, d, J=9. 03 Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 10 (1H, s), 9. 84 (1H, s), 12. 93 (1H, s)。

実施例 4 8 : N1 - (1H - 5 - インダゾリル) - 2 - (3 - ニトロフェニル) アセタミド

3 - ニトロフェニル酢酸 (200 mg, 1. 10 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5 - アミノインダゾール (147 mg, 1. 10 mmol, 1. 0 e

q.) と WSC·HCl (254 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBt·H₂O (179 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (172 mg, 52.6%)を得た。

MS m/z : 296. ¹H-NMR δ : 3.86 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 1.71, 8.78 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.93 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.56 Hz), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 2.44, 8.29 Hz), 8.26 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例 49 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ニトロフェニル)アセタミド

4-ニトロフェニル酢酸 (200 mg, 1.10 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (147 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.) と WSC·HCl (254 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBt·H₂O (179 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (110 mg, 33.7%)を得た。

MS m/z : 296. ¹H-NMR δ : 3.85 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 1.71, 8.78 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.78 Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (2H, d, J = 8.78 Hz), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例 50 : N 1 - (1H-5-インダゾリル) - 2 - (4-ヒドロキシアニリノ) アセタミド

N-(4-ヒドロキシフェニル)グリシン(200mg, 1.20mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(159mg, 1.20mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(276mg, 1.44mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT・H₂O(194mg, 1.44mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(46mg、13.6%)を得た。

MS m/z : 283. ¹H-NMR δ : 3.76 (2H, d, J=5.85Hz), 5.41 (1H, t, J=5.85Hz), 6.48 (2H, d, J=8.78Hz), 6.57 (2H, d, J=8.78Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.46, 9.03Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例 51 : N 1 - (1H-5-インダゾリル) - 2 - (4-ヒドロキシフェノキシ) アセタミド

4-ヒドロキシフェノキシ酢酸(200mg, 1.19mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(158mg, 1.19mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(274mg, 1.43mmol, 1.2eq.)ならびにHOBT・H₂O(193mg, 1.43mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物(229mg, 68.0%)を得た。

MS m/z : 283. ¹H-NMR δ : 4.57 (2H, s), 6.7

0 (2H, d, $J = 9.03\text{Hz}$) , 6.86 (2H, d, $J = 9.03\text{Hz}$) ,
7.49 (2H, s) , 8.03 (1H, s) , 8.13 (1H, s) , 9.00
(1H, s) , 9.98 (1H, s) , 12.99 (1H, s)。

実施例52：N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロパンアミド

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 (200mg, 1.03mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (137mg, 1.03mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (237mg, 1.24mmol, 1.2eq.) ならびにHOBT·H₂O (167mg, 1.24mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (98mg、30.8%)を得た。

MS m/z : 309. ¹H-NMR δ: 2.58 (2H, t, $J = 7.68\text{Hz}$) , 2.85 (2H, t, $J = 7.68\text{Hz}$) , 5.95 (2H, s) , 6.071 (1H, dd, $J = 1.59, 7.93\text{Hz}$) , 6.81 (1H, d, $J = 8.05\text{Hz}$) , 6.84 (1H, d, $J = 1.46\text{Hz}$) , 7.38 (1H, dd, $J = 1.71, 9.03$) , 7.46 (1H, d, $J = 9.03\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s) , 8.11 (1H, s) , 9.86 (1H, s) , 12.94 (1H, s)。

実施例53：N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(4-ビリジル)ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (100mg, 0.49mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosforil (161mg, 0.59mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (59mg, 0.59mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノビリジン (46mg, 0.49mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注出し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (4.3 mg, 29.9%) を得た。

MS m/z : 295. ¹H-NMR δ : 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.94 (1H, t, J = 5.98 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 1.59, 4.76 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.42 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.07, 8.42 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.20 Hz), 8.29 (2H, dd, J = 1.46, 4.88 Hz), 9.17 (1H, s)。

実施例 54 : N-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (5.0 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 mL、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート (10.5 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°C にて 150 分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (7.2 mg, 46.4%) を得た。

MS m/z : 292. ¹H-NMR δ : 7.57 (1H, s), 8.23 (2H, dd, J = 2.68, 9.27 Hz), 8.36 (2H, d, J = 2.44 Hz), 8.53 (2H, d, J = 9.27 Hz), 8.96 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

実施例 55 : N'-(4-ピリジル)-N-(2,3,6-トリクロロベンジル)ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸 (13.2 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotolyl (18.2 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (6.7 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°C にて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (5.2 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°C にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物（153mg、84.0%）を得た。

MS m/z : 330, 332. $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.74 (2H, s), 7.22 (2H, dd, J=2.68, 8.54Hz), 7.38 (2H, dd, J=1.46, 5.37Hz), 8.14 (2H, d, J=5.61Hz)。

実施例56：N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸（104mg, 0.55mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル（182mg, 0.66mmol, 1.2eq.）とトリエチルアミン（67mg, 0.66mmol, 1.2eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン（52mg, 0.55mmol, 1.0eq.）とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、結晶の表題化合物（96mg、62.3%）を得た。

MS m/z : 280. $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.60 (2H, d, J=1.46Hz), 6.99 (1H, dt, J=7.07, 9.51Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.31 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz), 8.24 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz)。

実施例57：N-(2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン（50mg, 0.53mmol）にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェニルイソシアネート（124mg, 0.53mmol, 1.0eq.）を加え、110°Cにて120分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（107mg、61.5%）を得た。

MS m/z : 327, 329. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.43 (2H, dd,

$J = 1.46, 4.88\text{ Hz}$, 7.48 (1H, dd, $J = 2.80, 9.8$), 7.59 (1H, dd, $J = 1.71, 8.29\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.35 (2H, dd, $J = 1.46, 4.88\text{ Hz}$), 9.46 (1H, s)。

実施例 58 : N-[4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50mg, 0.53mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109mg, 0.53mmol, 1.0eq.) を加え、110°Cにて120分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (69mg, 43.7%)を得た。

MS $m/z : 299$. $^1\text{H-NMR}$ $\delta : 7.45$ (2H, dd, $J = 1.59, 4.76\text{ Hz}$), 7.48-7.64 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.39 (2H, dd, $J = 1.59, 4.76\text{ Hz}$), 9.28 (1H, s)。

実施例 59 : N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50mg, 0.53mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109mg, 0.53mmol, 1.0eq.) を加え、110°Cにて120分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (72mg, 45.3%)を得た。

MS $m/z : 299$. $^1\text{H-NMR}$ $\delta : 7.43$ (2H, dd, $J = 1.59, 4.76\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dt, $J = 3.03, 8.54\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 2.93, 9.03\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd,

$J = 5.12, 8.78\text{ Hz}$, 8.28 (1H, s), 8.37 (2H, dd,
 $J = 1.46, 4.88\text{ Hz}$), 9.63 (1H, s)。

実施例 60 : N - (4-プロモ-2-フルオロフェニル) - N' - (4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、4-プロモ-2-フルオロフェニルイソシアネート (115 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°C にて 120 分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (13 mg, 7.9%) を得た。

MS m/z : 309, 311. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.37 (1H, dt, $J = 1.34, 8.66\text{ Hz}$), 7.42 (2H, dt, $J = 1.59, 4.76\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J = 2.32, 10.86\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dt, $J = 3.17, 8.78\text{ Hz}$), 8.37 (2H, d, $J = 6.34\text{ Hz}$), 8.80 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

実施例 61 : N - (2, 6-ジフルオロベンジル) - N' - (4-ピリジル) ウレア

2, 6-ジフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.58 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフオスフォリル (191 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (70 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°C にて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (55 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°C にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (87 mg, 57.0%) を得た。

MS m/z : 263. ¹H-NMR δ : 4.39 (2H, d, J=5.3
7Hz), 6.84 (1H, t, J=5.73Hz), 7.10 (2H, t, J
=8.17Hz), 7.33 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 7.
40 (1H, dt, J=1.59, 8.29Hz), 8.27 (2H, dd, J
=1.59, 4.76Hz), 8.87 (1H, s)。

実施例62：N-メチルメチル-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,4,6-トリメチルフェニル酢酸 (103mg, 0.58mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotリル (191mg, 0.69mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (70mg, 0.69mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (55mg, 0.58mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (88mg, 56.8%)を得た。

MS m/z : 270. ¹H-NMR δ : 2.25 (3H, s), 2.33
(6H, s), 4.39 (2H, s), 6.85 (2H, s), 7.31 (2H,
dd, J=1.71, 4.88Hz), 8.19 (2H, dd, J=1.71,
4.88Hz)。

実施例63：N-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (137mg, 0.53mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotリル (174mg, 0.63mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (64mg, 0.63mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (50mg, 0.53mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102 mg, 54.9%) を得た。

MS m/z : 349. 1H -NMR δ : 4.63 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 6.87 (1H, t, $J=5.49$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J=1.46, 4.88$ Hz), 7.94 (2H, s), 8.28 (2H, dd, $J=1.34, 5.00$ Hz), 8.90 (1H, s)。

実施例64：N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-(4-ビリジル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロメチル酢酸 (112 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフオスフォリル (174 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノビリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102 mg, 54.9%) を得た。

MS m/z : 313. 1H -NMR δ : 4.51 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.69 (1H, t, $J=5.00$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J=1.46, 4.88$ Hz), 7.59-7.64 (3H, m), 8.28 (2H, s), 8.28 (2H, d, $J=6.34$ Hz), 8.82 (1H, s)。

実施例65：4-{[(2,6-ジクロロアニリノ)カルボニル]アミノ}ベンズアミド

4-アミノベンズアミド (113 mg, 0.73 mmol) にトルエン 1 mL、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (138 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて

150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (205mg, 86.2%)を得た。

MS m/z : 323. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.16 (1H, s), 7.33 (1H, t, $J=8.17\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.24\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.29\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.54\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

実施例 6 6 : N-(1H-3-インドリル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

3-インドールカルボン酸 (100mg, 0.62mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (205mg, 0.75mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (75mg, 0.75mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (58mg, 0.62mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (54mg, 34.5%)を得た。

MS m/z : 326. $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.02 (1H, t, $J=7.44\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.56\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.05\text{Hz}$), 7.46 (2H, dd, $J=1.59, 4.76\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=5.12\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 8.43 (2H, d, $J=6.34\text{Hz}$), 8.66 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.79 (1H, s)。

実施例 6 7 : N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル)ウレア

4-アミノフタルイミド (86mg, 0.53mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (100mg, 0.53mmol, 1.0eq.) を加え、110°Cにて

150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (150mg, 80.6%)を得た。

MS m/z : 349. ¹H-NMR δ : 7.35 (1H, dd, J=7.81, 8.03Hz), 7.60 (2H, d, J=8.05Hz), 7.72 (2H, d, J=1.22Hz), 8.04 (1H, d, J=1.22Hz), 8.50 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

実施例68:N1-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

2,6-ジクロロフェニル酢酸 (100mg, 0.49mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriil (161mg, 0.59mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (59mg, 0.59mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (79mg, 0.49mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (120mg, 67.6%)を得た。

MS m/z : 364. ¹H-NMR δ : 4.60 (2H, d, J=5.37Hz), 6.78 (1H, t, J=5.37Hz), 7.39 (1H, d, J=7.30Hz), 7.51 (2H, d, J=7.81Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.95, 8.29Hz), 7.67 (1H, d, J=8.29Hz), 8.01 (1H, d, J=1.95Hz), 9.14 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例69:N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(1H-3-インドリル)ウレア

3-インドール酢酸 (79mg, 0.49mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriil (161mg, 0.59mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (59mg, 0.59mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(79mg, 0.49mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレパラート[クロロホルム-アセトン]にて精製後、結晶の表題化合物(30mg, 19.1%)を得た。

MS m/z : 320. ¹H-NMR δ: 7.02(1H, t, J=7.56Hz), 7.11(1H, t, J=7.56Hz), 7.16(1H, d, J=7.81Hz), 7.35(1H, d, J=8.05Hz), 7.54(2H, d, J=7.81Hz), 7.67(1H, dd, J=1.83, 8.17Hz), 7.72(1H, d, J=8.05Hz), 8.12(1H, d, J=1.22), 9.35(1H, s), 10.81(1H, s), 11.11(1H, s)。

実施例70:N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(1H-5-インドリル)ウレア

5-インドール酢酸(79mg, 0.49mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル(161mg, 0.59mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(59mg, 0.59mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(79mg, 0.49mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレパラート[クロロホルム-アセトン]にて精製後、結晶の表題化合物(50mg, 31.9%)を得た。

MS m/z : 320. ¹H-NMR δ: 6.36-6.39(1H, m), 7.29-7.34(3H, m), 7.64-7.75(3H, m), 8.07(1H, d, J=1.46Hz), 8.64(1H, s), 9.29(1H, s), 10.98(1H, s), 11.11(1H, s)。

実施例71：N-(2-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(80mg, 0.85mmol)にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-ニトロフェニルイソシアネート(139mg, 0.85mmol, 1.0eq.)を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(170mg、77.8%)を得た。

MS m/z : 258. ¹H-NMR δ: 7.26 (1H, dt, J=1.22, 7.08Hz), 7.46 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 7.73 (1H, dt, J=1.59, 7.20Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.59, 8.42Hz), 8.24 (1H, dd, J=1.34, 8.42Hz), 8.40 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 9.69 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

実施例72：N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイントリル)-N'-(フェニル)ウレア

4-アミノフタルイミド(80mg, 0.50mmol)にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、フェニルイソシアネート(59mg, 0.50mmol, 1.0eq.)を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(95mg、68.3%)を得た。

MS m/z : 281. ¹H-NMR δ: 7.01 (1H, t, J=7.32Hz), 7.31 (2H, t, J=7.93Hz), 7.48 (2H, dd, J=0.98, 8.54Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.83, 8.17Hz), 7.73 (1H, d, J=8.29Hz), 8.05 (1H, d, J=1.46Hz), 8.89 (1H, s), 9.36 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

実施例73：N-ベンジル-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイントリル)ウレア

4-アミノフタルイミド(80mg, 0.50mmol)にトルエン1ml、

D M F 少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (66 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (96 mg, 65.7%)を得た。

MS m/z : 295. ¹H-NMR δ : 4.33 (2H, d, J=4.3 Hz), 6.90 (1H, t, J=5.98 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.83, 8.17 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.29 Hz), 8.02 (1H, dd, J=0.49, 1.95 Hz), 9.30 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 74 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-プロピルウレア

4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.50 mmol) にトルエン1ml、D M F 少量を加え加温し溶解した。その後、n-プロピルイソシアネート (42 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレバラート [クロロホルム-アセトン] にて精製後、結晶の表題化合物 (35 mg, 28.9%)を得た。

MS m/z : 247. ¹H-NMR δ : 0.88 (3H, t, J=7.44 Hz), 1.41-1.51 (2H, m), 3.07 (2H, q, J=5.60 Hz), 6.40 (1H, t, J=5.60 Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.07, 8.17 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.29 Hz), 8.00 (1H, d, J=1.71 Hz), 9.14 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

実施例 75 : N-シクロヘキシルメチル-N'-(4-ビリジル)ウレア

シクロヘキシル酢酸 (100 mg, 0.70 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (232 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (85 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) を加え、1

10°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン(66mg, 0.70mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注出し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(13mg、7.9%)を得た。

MS m/z : 234. ¹H-NMR δ: 0.84-0.96(2H, m), 1.09-1.25(3H, m), 1.33-1.45(1H, m), 1.58-1.72(5H, m), 2.94(2H, t, J=6.22Hz), 6.37(1H, t, J=5.73Hz), 7.34(2H, dd, J=1.46, 4.88Hz), 8.26(2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 8.80(1H, s)。

実施例76：N-シクロヘキシルメチル-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

シクロヘキシル酢酸(100mg, 0.70mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル(232mg, 0.85mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(85mg, 0.85mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(114mg, 0.70mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて150分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注出し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレート[クロロホルム-アセトン]にて精製後、結晶の表題化合物(46mg、21.7%)を得た。

MS m/z : 301. ¹H-NMR δ: 0.85-0.96(2H, m), 1.07-1.26(3H, m), 1.35-1.47(1H, m), 1.58-1.73(5H, m), 2.97(2H, t, J=6.22Hz), 6.42(1H, t, J=5.73Hz), 7.56(1H, dd, J=1.95, 8.

2.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.30 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.71 Hz), 9.11 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

実施例77：N-(4-ピリジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (174 mg, 0.63 mmol, 1.1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (80 mg, 56.5%)を得た。

MS m/z : 269. ¹H-NMR δ: 4.34 (2H, d, J = 5.61 Hz), 6.86 (1H, t, J = 5.61 Hz), 7.19 (2H, t, J = 8.78 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 1.59, 4.88 Hz), 8.28 (2H, dd, J = 1.58, 4.88 Hz), 8.88 (1H, s)。

実施例78：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(3-ニトロフェニル)ウレア

4-アミノピリジン (80 mg, 0.85 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、3-ニトロフェニルイソシアネート (81 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて180分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (150 mg, 93%)を得た。

MS m/z : 326. ¹H-NMR δ: 7.60 (1H, t, J = 8.17 Hz), 7.71-7.80 (3H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.56 (1H, t, J = 0.85 Hz), 9.46 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

実施例79：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイン

ドリル) -N' - (4-アミノフェニル) ウレア

実施例 78 の化合物 (8.4 mg, 0.26 mmol) の DMF 溶液に水酸化パラジウム少量を加え、水素置換し室温にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。ろ液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。結晶の表題化合物 (4.4 mg, 57.9%) を得た。

MS m/z : 296. ¹H-NMR δ : 5.05 (2H, s), 6.23 (1H, dd, J = 1.71, 7.81 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 1.46, 7.81 Hz), 6.78 (1H, t, J = 2.07 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.93 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 1.83, 8.17 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.05 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.95 Hz), 8.58 (1H, s), 9.24 (1H, s), 11.12 (1H, s)。

実施例 80 : N-(2, 6-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

2, 6-ジクロロフェニル酢酸 (15.0 mg, 0.73 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriethyl (24.2 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (8.9 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (6.9 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°Cにて 2 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (7.6 mg, 32.4%) を得た。

MS m/z : 296. ¹H-NMR δ : 6.08 (2H, d, J = 5.37 Hz), 6.73 (1H, t, J = 5.37 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 1.58, 4.88 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.22, 7.32 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.81 Hz), 8.28 (2H, dd, J = 1.71, 4.88 Hz), 8.84 (1H, s)。

実施例 81 : N-(6-クロロ-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-

5-イソインドリル) -N'-(2, 6-ジクロロベンジル) ウレア

2, 6-ジクロロフェニル酢酸 (150 mg, 0. 73 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (242 mg, 0. 88 mmol, 1. 2 eq.) とトリエチルアミン (89 mg, 0. 88 mmol, 1. 2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノ-5-クロロタルイミド (130 mg, 0. 66 mmol, 0. 9 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をTLCプレバラートを用い【クロロホルム-メタノール】にて精製後、結晶の表題化合物 (11 mg, 3. 8%)を得た。

MS m/z : 397. 399. ¹H-NMR δ: 4. 60-4. 64 (2H, m), 7. 36-7. 46 (3H, m), 7. 54 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 87 (1H, s), 8. 71 (1H, s), 11. 28 (1H, s)。

実施例82:N-(2-クロロベンジル)-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

2-クロロフェニル酢酸 (85 mg, 0. 50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (165 mg, 0. 60 mmol, 1. 2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0. 60 mmol, 1. 2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノタルイミド (81 mg, 0. 50 mmol, 1. 0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (37 mg, 22. 6%)を得た。

MS m/z : 329. ¹H-NMR δ: 4. 40 (2H, d, J=5. 6 Hz), 6. 94 (1H, t, J=5. 98 Hz), 7. 28-7. 38 (2H, m), 7. 41 (1H, dd, J=1. 71, 7. 56 Hz), 7. 46 (1H, dd, J=1. 71, 7. 56 Hz), 7. 61 (1H, dd, J=1. 83, 8. 17 Hz), 7. 68 (1H, d, J=8. 54 Hz), 8. 01

(1H, d, J = 1. 46 Hz), 9.42 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例83：N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-6-イソインドリル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸 (94 mg, 0.50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (165 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (58 mg, 33.5%)を得た。

MS m/z : 346, 348. ¹H-NMR δ : 4.49 (2H, d, J = 4.15 Hz), 6.84 (1H, t, J = 5.49 Hz), 7.25 (1H, dt, J = 1.59, 7.81 Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 1.83, 8.17 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.95 Hz), 9.15 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例84：N-ベンジル-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

5-アミノインダゾール (67 mg, 0.50 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (66 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて180分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査にメタノールを加えろ過した。結晶の表題化合物 (21 mg, 15.9%)を得た。

MS m/z : 266. ¹H-NMR δ : 4.31 (2H, d, J = 5.85 Hz), 6.53 (1H, t, J = 5.85 Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.7

8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.46 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例 85 : N-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(1-ナフチルメチル)ウレア

1-ナフチル酢酸 (115 mg, 0.62 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (204 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (75 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (91 mg, 42.7%)を得た。

MS m/z : 345. ¹H-NMR δ : 4.80 (2H, d, J=4.39 Hz), 6.95 (1H, t, J=5.73 Hz), 7.47-7.62 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.95, 7.32 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.46, 8.05 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.22 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.54 Hz), 9.27 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 86 : N-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2-ニトロペンジル)ウレア

2-ニトロフェニル酢酸 (90 mg, 0.50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (165 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。さらにクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄した。結晶の表題化合物 (11 mg, 6.5%)を得た。

MS m/z : 340. ¹H-NMR δ: 4.61 (2H, d, J=5.37 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.73 Hz), 7.53-7.70 (4H, m), 7.76 (1H, t, J=7.44 Hz), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=7.44 Hz), 9.48 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例 87: N'-(2-アミノベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

実施例 86 の化合物 (4-アミノフタルイミドが混合) の結晶 (100mg, 0.29 mmol) の DMF 溶液に水酸化パラジウム (スパチュラ小 1) を加え、水素置換し室温にて 60 分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査にメタノールを加えろ過した。結晶の表題化合物 (27mg, 29.7%)を得た。

MS m/z : 310. ¹H-NMR δ: 4.19 (2H, d, J=5.37 Hz), 5.09 (2H, s), 6.52 (1H, t, J=7.32 Hz), 6.63 (1H, d, J=7.32 Hz), 6.72 (1H, t, J=5.73 Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.46, 7.56 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.56 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.95, 8.29 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.29 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.95 Hz), 9.28 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 88: N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (101mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriil (162mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.)

q.) と DMF 少量を加え、110°C にて 2 時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム - メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物 (9 mg, 5.0%) を得た。

MS m/z : 363, 365. ¹H-NMR δ : 4.37 (2H, d, J = 4.88 Hz), 6.99 (1H, t, J = 5.22 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.01 (1H, s), 9.46 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 89 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,3,6-トリクロロベンジル)ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸 (118 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriil (162 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°C にて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°C にて 2 時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (57 mg, 29.1%) を得た。

MS m/z : 397, 399. ¹H-NMR δ : 4.63-4.66 (2H, m), 6.87 (1H, t, J = 5.24 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.95, 8.05 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.54 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.71 Hz), 9.14 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例 90 : N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (101 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotriil (162 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.)

を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(80mg, 0.49mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物(10mg, 6.1%)を得た。

MS m/z : 331. ¹H-NMR δ : 4.64 (2H, d, J=4.64Hz), 6.88 (1H, t, J=5.73Hz), 7.11 (2H, t, J=8.05Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.83, 8.29Hz), 7.66 (1H, d, J=8.29Hz), 7.98 (1H, d, J=1.71Hz), 9.15 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例91：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル酢酸(104mg, 0.49mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフオスフォリル(163mg, 0.59mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(60mg, 0.59mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(80mg, 0.49mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物(18mg, 9.6%)を得た。

MS m/z : 381. ¹H-NMR δ : 4.53 (2H, s), 6.74 (1H, t, J=5.49Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.71, 8.29Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.29Hz), 8.00 (1H, d, J=1.71Hz), 9.11 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例92：N-ベンジル-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(50mg, 0.53mmol)にトルエン1ml、DM

F少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (71 mg, 0.53 mmol, 1. 0 e q.) を加え、110°Cにて120分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (18 mg, 15. 0%)を得た。

MS m/z : 227. ¹H-NMR δ : 4. 31 (2H, d, J=5. 85 Hz), 6. 85 (1H, t, J=5. 85 Hz), 7. 24 (1H, tt, J=1. 71, 6. 83 Hz), 7. 28-7. 36 (4H, m), 7. 37 (2H, dd, J=1. 56, 4. 76 Hz), 8. 28 (2H, d, J=6. 10 Hz), 9. 01 (1H, s)。

実施例93:N-(2-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-ニトロフェニル酢酸 (96 mg, 0. 53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (175 mg, 0. 64 mmol, 1. 2 e q.) とトリエチルアミン (65 mg, 0. 64 mmol, 1. 2 e q.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリシン (50 mg, 0. 53 mmol, 1. 0 e q.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (25 mg, 17. 4%)を得た。

MS m/z : 272, 273. ¹H-NMR δ : 4. 58 (2H, d, J=6. 10 Hz), 6. 96 (1H, t, J=6. 10 Hz), 7. 35 (2H, dd, J=1. 59, 4. 76 Hz), 7. 55 (1H, dt, J=1. 46, 7. 80 Hz), 7. 61 (1H, dd, J=1. 10, 7. 68 Hz), 7. 75 (1H, dt, J=1. 46, 7. 56 Hz), 8. 05 (1H, dd, J=1. 46, 8. 17 Hz), 8. 29 (2H, d, J=6. 34 Hz), 9. 20 (1H, s)。

実施例94：N-(2-クロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロフェニル酢酸(91mg, 0.53mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル(175mg, 0.64mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(65mg, 0.64mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン(50mg, 0.53mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注出し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(53mg, 38.1%)を得た。

MS m/z : 262. ¹H-NMR δ: 4.38 (2H, d, J=6.10Hz), 6.90 (1H, t, J=5.85Hz), 7.28-7.41 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.46, 7.68Hz), 8.29 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz), 9.13 (1H, s)。

実施例95：N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸(129mg, 0.75mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル(248mg, 0.90mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(91mg, 0.90mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(14mg, 6.2%)を得た。

MS m/z : 302. ¹H-NMR δ: 4.39 (2H, d, J=5.85Hz), 6.51 (1H, t, J=5.73Hz), 7.10 (2H, t, J=8.17Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.95, 8.78Hz), 7.

3.5 - 7.44 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.22 Hz), 7.92 8.1H, d, J = 0.98 Hz), 8.36 (1H, s), 12.83 (1H, s)。

実施例96：N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロフェニル酢酸 (158 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (12 mg、4.5%)を得た。

MS m/z : 352. ¹H-NMR δ : 4.52 (2H, d, J = 5.12 Hz), 6.36 (1H, t, J = 5.37 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 1.83, 8.78 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.59 - 7.64 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.22 Hz), 8.35 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例97：N-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.44 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (146 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (54 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (42 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノ

ール] にて精製後、結晶の表題化合物 (52 mg, 36.9%) を得た。

MS m/z : 317. ¹H-NMR δ: 4.43 (2H, d, J=4.88 Hz), 7.01 (1H, t, J=5.73 Hz), 7.34 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 8.28 (2H, d, J=6.34 Hz), 9.00 (1H, s)。

実施例98:N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ウレア

2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル酢酸 (158 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (59 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (12 mg, 7.0%)を得た。

MS m/z : 385. ¹H-NMR δ: 4.45 (2H, d, J=5.12 Hz), 7.07 (1H, t, J=5.98 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.71, 8.05 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.05 Hz), 7.97 (1H, d, J=1.95 Hz), 9.30 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例99:N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸 (114 mg, 0.60 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (198 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (73 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (97 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物（9.7 mg、4.6.4%）を得た。

MS m/z : 349. ¹H-NMR δ : 4.36 (2H, d, J=4.6 Hz), 6.91 (1H, t, J=5.73 Hz), 7.19 (2H, t, J=8.66 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.71, 8.05 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.98 (1H, d, J=1.71 Hz), 9.17 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例100:N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸（15.4 mg, 0.75 mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotリル（24.8 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）とトリエチルアミン（9.1 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール（10.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.）とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（1.2 mg、4.8%）を得た。

MS m/z : 334, 336. ¹H-NMR δ : 4.35 (2H, d, J=5.86 Hz), 6.64 (1H, t, J=5.86 Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.71, 8.90 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=1.71 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例101:N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,3,6-トリクロロベンジル)ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸（18.0 mg, 0.75 mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfotリル（24.8 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）とトリエチルアミン（9.1 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール（10.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.）とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（10mg、3.6%）を得た。

MS m/z : 368, 370. ¹H-NMR δ: 4.62 (2H, d, J = 5.37 Hz), 6.51 (1H, t, J = 5.49 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.38 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例102：N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸（142mg, 0.75mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル（248mg, 0.90mmol, 1.2eq.）とトリエチルアミン（91mg, 0.90mmol, 1.2eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール（100mg, 0.75mmol, 1.0eq.）とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（12mg、5.0%）を得た。

MS m/z : 317, 319. ¹H-NMR δ: 4.47 (2H, d, J = 5.61 Hz), 6.48 (1H, t, J = 5.61 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例103：N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸（143mg, 0.75mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル（248mg, 0.90mmol, 1.2eq.）とトリエチルアミン（91mg, 0.90mmol, 1.2eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール（100mg, 0.75mmol, 1.0eq.

q.) と DMF 少量を加え、110°C にて 3 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (23 mg, 9.6%) を得た。

MS m/z : 320. ¹H-NMR δ : 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, t, J = 5.86 Hz), 7.18 (2H, t, J = 8.78 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 1.95, 8.78 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.98 Hz), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.36 (1H, s), 12.83 (1H, s)。

実施例 104 : N-(2-クロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2-クロロフェニル酢酸 (128 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°C にて 60 分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°C にて 3 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (19 mg, 8.4%) を得た。

MS m/z : 300. ¹H-NMR δ : 4.38 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.60 (1H, t, J = 5.98 Hz), 7.25-7.37 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 1.46, 7.81 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.59 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例 105 : N-シクロヘキシルメチル-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

シクロヘキシル酢酸 (107 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、1

10°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(15mg、7.4%)を得た。

MS m/z : 272. ¹H-NMR δ : 0.91(2H, q, J=11.22Hz), 1.10-1.26(2H, m), 1.32-1.44(1H, m), 1.59-1.74(6H, m), 2.95(2H, t, J=5.86Hz), 6.07(1H, t, J=5.73Hz), 7.23(1H, d, J=9.03Hz), 7.39(1H, d, J=8.78Hz), 7.83(1H, s), 7.92(1H, s), 8.28(1H, s), 12.82(1H, s)。

実施例106:N-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2,6-ジクロロフェニル酢酸(123mg, 0.60mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル(198mg, 0.72mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(73mg, 0.72mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール(80mg, 0.60mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(7mg、3.5%)を得た。

MS m/z : 334, 336. ¹H-NMR δ : 4.58(2H, d, J=4.88Hz), 6.40(1H, t, J=5.24Hz), 7.21(1H, dd, J=1.83, 8.90Hz), 7.34-7.42(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.05Hz), 7.85(1H, s), 7.93(1H, s), 8.38(1H, s), 12.84(1H, s)。

実施例107:N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(1-ナフチルメチル)ウレア

1-ナフチル酢酸(140mg, 0.75mmol)のトルエン溶液にアジ化

ジフェニルfosフオリル(248mg, 0.90mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(91mg, 0.90mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(20mg, 8.4%)を得た。

MS m/z : 316. ¹H-NMR δ: 4.78 (2H, d, J=5.61Hz), 5.78 (1H, t, J=5.61Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.95, 8.78Hz), 7.41 (1H, d, J=8.78Hz), 7.47-7.62 (4H, m), 7.84-7.88 (2H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=8.29Hz), 8.45 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例108:N-(ピリジル)-N'-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸(100mg, 0.53mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosフオリル(173mg, 0.63mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(64mg, 0.63mmol, 1.2eq.)を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン(50mg, 0.53mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(62mg, 42.2%)を得た。

MS m/z : 281. ¹H-NMR δ: 4.41 (2H, d, J=5.61Hz), 6.94 (1H, t, J=5.86Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.34 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 8.28 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz),

8. 94 (1H, s)。

実施例109：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイ
ンドリル)-N'-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2, 3, 6-トリフルオロフェニル酢酸 (100mg, 0.53mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (173mg, 0.63mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (64mg, 0.63mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (85mg, 0.53mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (100mg, 54.6%)を得た。

MS m/z : 349. ¹H-NMR δ: 4.43 (2H, d, J=5.37Hz), 6.98 (1H, t, J=5.86Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.83, 8.05Hz), 7.66 (1H, d, J=8.05Hz), 7.98 (1H, d, J=1.46Hz), 9.21 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例110：N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,3,6-トリフ
ルオロベンジル)ウレア

2, 3, 6-トリフルオロフェニル酢酸 (100mg, 0.53mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (173mg, 0.63mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (64mg, 0.63mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール (70mg, 0.53mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶 (15mg, 8.9%)を得た。

MS m/z : 320. ¹H-NMR δ: 4.41 (2H, d, J=5.61Hz), 6.62 (1H, t, J=5.86Hz), 7.10-7.17 (1

H, m), 7.21 (1H, dd, J=1.83, 8.78Hz), 7.40 (1H, d, J=8.78Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.82 (1H, d, J=1.71Hz), 7.92 (1H, s), 8.41 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例111：N-(3-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

3-ニトロフェニル酢酸 (100mg, 0.55mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (182mg, 0.66mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (67mg, 0.66mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (52mg, 0.55mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (25mg, 16.7%)を得た。

MS m/z : 273. ¹H-NMR δ : 4.41 (2H, d, J=6.10Hz), 7.07 (1H, t, J=5.98Hz), 7.38 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 7.64 (1H, t, J=7.81Hz), 7.78 (1H, d, J=7.81Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.46, 8.05Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (2H, dd, J=1.46, 4.88Hz), 9.19 (1H, s)。

実施例112：N-(3-アミノベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

3-ニトロフェニル酢酸 (100mg, 0.55mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル (182mg, 0.66mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (67mg, 0.66mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (89mg, 0.55mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノールにて洗浄したが、原料の4-アミノフタルイミドが少し混ざっていた。ニトロ体（45mg、24.1%）を得た。

得られたニトロ体（原料との混ざり、40mg, 0.12mmol）にDMFを加え、水酸化パラジウム（スパチュラ小1）を加え、水素置換し室温にて60分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

結晶の表題化合物（16mg, 44.4%）を得た。

MS m/z : 310. ¹H-NMR δ: 4.17 (2H, d, J=5.37Hz), 5.03 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.44 (2H, d, J=7.81Hz), 6.51 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=1.95, 8.05Hz), 6.96 (1H, t, J=7.68Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.71, 8.29Hz), 7.67 (1H, d, J=8.29Hz), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=1.95Hz), 11.08 (1H, s)。

実施例113：N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル酢酸（200mg, 0.73mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルfosfオリル（242mg, 0.88mmol, 1.2eq.）とトリエチルアミン（89mg, 0.88mmol, 1.2eq.）を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール（98mg, 0.73mmol, 1.0eq.）とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶（26mg、8.8%）を得た。

得られた結晶（20mg, 0.05mmol）のDMF溶液に水酸化パラジウ

ム（スパチュラ小1）を加え、水素置換し室温にて60分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

結晶の表題化合物（8mg, 53.3%）を得た。

MS m/z : 312. ¹H-NMR δ : 3.75 (3H, s), 5.69 (2H, d, J=5.61Hz), 6.39 (1H, t, J=5.61Hz), 6.72 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=1.83, 8.78Hz), 7.40 (1H, d, J=8.78Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.82 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例114：N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩（77mg, 0.50mmol）と3,4-ジクロロベンジルクロリド（98mg, 0.50mmol, 1.0eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（138mg, 1.0mmol, 2.0eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（53mg, 0.40mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス（56mg, 0.60mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて18時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、表題化合物（100mg, 53.2%）を得た。

MS m/z : 375. ¹H-NMR δ : 1.34-1.45 (2H, m),

1. 94 (2H, d, J=11. 47 Hz), 2. 12 (2H, t, J=10. 86 Hz), 2. 77 (2H, d, J=11. 47 Hz), 3. 12-3. 30 (1H, m), 3. 49 (2H, s), 5. 10 (1H, d, J=7. 56 Hz), 6. 67 (1H, s), 6. 81 (1H, dd, J=2. 07, 8. 90 Hz), 7. 25 (1H, d, J=8. 78 Hz), 7. 31 (1H, dd, J=1. 83, 8. 17 Hz), 7. 55 (1H, d, J=1. 95 Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 05 Hz), 7. 73 (1H, s), 12. 55 (1H, s)。

実施例115：N-[1-(3, 4-ジメチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg, 0. 50 mmol) と3, 4-ジメチルベンジルクロリド (97 mg, 0. 50 mmol, 1. 0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (138 mg, 1. 0 mmol, 2. 0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (53 mg, 0. 40 mmol, 0. 8 eq.) を加え、酢酸(一滴)を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (56 mg, 0. 60 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (45 mg, 26. 9%)を得た。
 MS m/z : 335. ¹H-NMR δ: 1. 32-1. 45 (2H, m), 1. 94 (2H, d, J=11. 71 Hz), 2. 19 (3H, s), 2. 13-2. 18 (2H, m), 2. 21 (3H, s), 2. 76-2. 87 (2H, m), 3. 15-3. 25 (1H, m), 3. 43 (2H, s), 5. 07-5. 19 (1H, m), 6. 66 (1H, s), 6. 81 (1H, dd, J=1. 9

5, 8. 78 Hz), 7. 01 (1H, d, J=7. 07 Hz), 7. 07 (1H, s), 7. 08 (1H, d, J=7. 07), 7. 25 (1H, d, J=8. 78 Hz), 7. 73 (1H, s), 12. 55 (1H, s)。

実施例 116 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg, 0. 50 mmol) と 2-(プロモメチル)ナフタレン (110 mg, 0. 50 mmol, 1. 0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (138 mg, 1. 0 mmol, 2. 0 eq.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (53 mg, 0. 40 mmol, 0. 8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (56 mg, 0. 60 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (98 mg, 54. 9%) を得た。
 MS m/z : 357. ¹H-NMR δ : 1. 37-1. 50 (2H, m), 1. 92-2. 01 (2H, m), 2. 13-2. 22 (2H, m), 2. 83-2. 95 (2H, m), 3. 18-3. 29 (1H, m), 3. 63-3. 76 (2H, m), 5. 10-5. 15 (1H, m), 6. 67 (1H, s), 6. 82 (1H, dd, J=1. 95, 8. 78 Hz), 7. 25 (1H, d, J=8. 78 Hz), 7. 46-7. 54 (3H, m), 7. 73 (1H, s), 7. 81 (1H, s), 7. 86-7. 92 (3H, m), 12. 55 (1H, s)。

実施例 117 : N-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1. 0 mmol) と 3-フ

ルオロベンジルクロリド (145 mg, 1. 0 mmol, 1. 0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2. 0 mmol, 2. 0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注なし酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (106 mg, 0. 80 mmol, 0. 8 eq.) を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (112 mg, 1. 20 mmol, 1. 2 eq.) を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注なし、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (195 mg, 60. 0%) を得た。

MS m/z : 324. ¹H-NMR δ : 1. 34 - 1. 45 (2H, m), 1. 94 (2H, d, J = 11. 22 Hz), 2. 11 (2H, t, J = 10. 73 Hz), 2. 79 (2H, d, J = 11. 71 Hz), 3. 15 - 3. 27 (1H, m), 3. 50 (2H, s), 5. 10 (1H, d, J = 8. 05 Hz), 6. 66 (1H, s), 6. 81 (1H, dd, J = 1. 95, 9. 03 Hz), 7. 63 (1H, dt, J = 2. 68, 8. 78 Hz), 7. 12 (1H, d, J = 8. 78 Hz), 7. 15 (1H, d, J = 7. 56 Hz), 7. 25 (1H, d, J = 8. 78 Hz), 7. 36 (1H, q, J = 7. 34 Hz), 7. 72 (1H, s), 12. 55 (1H, s)。

実施例118 : N - (1H-5-インダゾリル) - N - {1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - ビペリジル} アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1. 0 mmol) と4-トリフルオロメチルベンジルクロリド (239 mg, 1. 0 mmol, 1. 0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2. 0 mmol, 2. 0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106mg, 0.80mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112mg, 1.20mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、表題化合物（210mg、62.4%）を得た。

MS m/z : 374. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35-1.46 (2H, m), 1.95 (2H, d, $J=10.98\text{Hz}$), 2.14 (2H, t, $J=11.22\text{Hz}$), 2.79 (2H, d, $J=11.22\text{Hz}$), 3.12-3.24 (1H, m), 3.58 (2H, s), 5.11 (1H, d, $J=8.05\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 6.82 (1H, dd, $J=2.07, 8.78\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.78\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.05\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.05\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s)。

実施例119：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-メトキシベンジル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩（154mg, 1.0mmol）と3-メトキシベンジルクロリド（157mg, 1.0mmol, 1.0eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（276mg, 2.0mmol, 2.0eq.）を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106mg, 0.80mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間

攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス（112mg, 1. 20mmol, 1. 2eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、表題化合物（167mg、49.6%）を得た。

MS m/z : 336. ¹H-NMR δ: 1. 38-1. 48 (2H, m), 1. 92-2. 00 (2H, m), 2. 20-2. 31 (2H, m), 2. 68-2. 90 (2H, m), 3. 20-3. 28 (1H, m), 3. 48-3. 70 (2H, m), 3. 75 (3H, s), 5. 10-5. 17 (1H, m), 6. 67 (1H, s), 6. 81 (1H, dd, J=1. 95, 9. 03Hz), 6. 83-6. 93 (3H, m), 7. 22-7. 28 (2H, m), 7. 73 (1H, s), 12. 56 (1H, s)。

実施例120：N-[1-(4-エチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩（154mg, 1. 0mmol）と4-エチルベンジルクロリド【2位異性体30%を含む】（155mg, 1. 0mmol, 1. 0eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（276mg, 2. 0mmol, 2. 0eq.）を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106mg, 0. 80mmol, 0. 8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス（112mg, 1. 20mmol, 1. 2eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロ

ホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (105 mg, 31.4%) を得た。

MS m/z : 334. ¹H-NMR δ : 1.34 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47-1.59 (2H, m), 2.09 (2H, d, J=11.71 Hz), 2.19 (2H, t, J=10.49 Hz), 2.90 (2H, d, J=11.95 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.54 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J=2.20, 8.29 Hz), 6.81 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.05 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.05 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.78 Hz), 7.87 (1H, d, J=0.98 Hz)。

実施例 121 : N-[1-(2-エチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

実施例 120 の化合物をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製する際に、原料に混入していた 2 位異性体 (52 mg, 15.5%) を得た。

MS m/z : 334. ¹H-NMR δ : 1.23 (3H, t, J=7.44 Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 2.07 (2H, d, J=11.95 Hz), 2.21 (2H, t, J=10.86 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.48 Hz), 2.89 (2H, d, J=11.71 Hz), 3.29-3.39 (1H, m), 3.54 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.07, 8.66 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.71 Hz), 7.11-7.25 (3H, m), 7.26 (1H, d, J=7.81 Hz), 7.32 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.88 (1H, d, J=0.98 Hz)。

実施例 122 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-イソプロピルベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と 4-イソプロピルベンジルクロリド [2 位異性体 10% を含む] (169 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106mg, 0.80mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112mg, 1.20mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物（88mg、25.2%）を得た。
MS m/z : 348. ¹H-NMR δ : 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 2.08 (2H, d, J=12.20Hz), 2.18 (2H, t, J=11.34Hz), 2.86-2.29 (3H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.52 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.20, 9.03Hz), 6.81 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.05Hz), 7.25 (2H, d, J=8.78Hz), 7.28 (1H, d, J=8.54Hz), 7.87 (1H, d, J=0.98Hz)。

実施例123：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-フェノキシベンジル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩（154mg, 1.0mmol）と3-フェノキシベンジルクロリド（219mg, 1.0mmol, 1.0eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（276mg, 2.0mmol, 2.0eq.）を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106mg, 0.80mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112mg, 1.20mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

o l, 1. 2 e q.) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (164 mg, 41.1%) を得た。

MS m/z : 398. ¹H-NMR δ : 1.44-1.56 (2H, m), 2.08 (2H, d, J=12.20 Hz), 2.13-2.23 (2H, m), 2.87 (2H, d, J=11.47 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.53 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.20, 8.05 Hz), 6.81 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=1.71, 8.05 Hz), 6.99-7.12 (5H, m), 7.27-7.36 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=0.98 Hz)。

実施例 124 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチル-3-ニトロベンジル)-5-ビペリジル] アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と 4-メチル-3-ニトロベンジルクロリド (186 mg, 1.0 mmol, 1.0 e q.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 e q.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (106 mg, 0.80 mmol, 0.8 e q.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 分間攪拌した。氷冷下、ポランピリジンコンプレックス (112 mg, 1.20 mmol, 1.2 e q.) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄後、結晶の表題化合物 (103 mg, 35.5%) を得た。

MS m/z : 366. ¹H-NMR δ : 1.34-1.46 (2H, m), 1.94 (2H, d, J=10.98Hz), 2.13 (2H, t, J=10.37Hz), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, d, J=11.71Hz), 3.14-3.26 (1H, m), 3.56 (2H, s), 5.11 (1H, d, J=7.81Hz), 6.67 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.07, 8.78Hz), 7.25 (1H, d, J=8.78Hz), 7.46 (1H, d, J=7.81Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.59, 7.81Hz), 7.73 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=1.46Hz), 12.55 (1H, s)。

実施例125：N-(1-エチル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

1-エチル-4-ビペリドン (76mg)、5-アミノインダゾール (67mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を50mg、収率41%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.06 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.42-1.53 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 4H), 2.42 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 245 (M⁺+1)。

実施例126：N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

1-ベンジル-4-ビペリドン (635mg)、5-アミノインダゾール (532mg)、酢酸 (0.20ml) をメタノール (10ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.51ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時

間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1.00g、収率82%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.59 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 6H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 307 (M⁺+1)。

実施例126の化合物の塩の形成

実施例126の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、冰浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し表題化合物を得た。

実施例127 : N-(1-ペンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン塩酸塩

1-ペンジル-4-ビペリドン（11.44ml）、5-アミノインダゾール（10.42g）、酢酸（1ml）をメタノール（100ml）に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体（10.10ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さに、塩酸-メタノール（100ml）を加えた。室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、冰浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し、表題化合物を18.86gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.14-2.30 (m, 4H), 2.88-3.10 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.26-7.76 (m,

6 H), 7. 99 (s, 1 H), 8. 23 (s, 1 H), 10. 96 (s, 1 H), 11. 45 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 307 (M⁺+1)。

実施例128:N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ビペリジル)アミン

tert-ブチル-4-オキソ-1-ビペリジンカルボキシレート (796 mg)、5-アミノインダゾール (532 mg)、酢酸 (0. 2 ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0. 51 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体を 750 mg、収率 60% で得た。

この中間体 (107 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、濃縮し、トリフルオロ酢酸を除いた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、表題化合物を 24 mg、収率 56% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 28-1. 42 (m, 2 H), 2. 08-2. 17 (m, 2 H), 2. 70-2. 80 (m, 2 H), 3. 12-3. 20 (m, 2 H), 3. 34-3. 45 (m, 1 H), 6. 79-6. 86 (m, 2 H), 7. 30 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 88 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 217 (M⁺+1)。

実施例129:N-シクロヘキシル-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

シクロヘキサン (59 mg)、5-アミノインダゾール (67 mg)、酢酸 (0. 02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0. 06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3

/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を9.4mg、収率8.7%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.12-1.30 (m, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (FD, m/z) : 215 (M⁺)。

実施例130:N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-フェネチル-4-ピペリジル)アミン

1-(2-フェネチル)-4-ピペリドン(14.2mg)、5-アミノインダゾール(6.7mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を10.4mg、収率6.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.49-1.61 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺⁺¹)。

実施例131:N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-ビリジルメチル)-4-ピペリジル]アミン

2-(クロロメチル)ビリジン塩酸塩(8.2mg)、4-ピペリドン1水和物・塩酸塩(7.7mg)および炭酸カリウム(13.8mg)をアセトニトリル(1

m l) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 85 mg、収率 55 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.65 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H)、8.58 (d, J=4.2 Hz, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 (M⁺+1)。

実施例 132 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ビリジルメチル)-4-ピペリジル] アミン

3-(クロロメチル) ビリジン塩酸塩 (82 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 57

mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.52 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.6Hz, 1H) 8.56 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 (M⁺+1)。

実施例133:N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ピリジルメチル)-4-ピベリジル]アミン

4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (82mg)、4-ピベリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を49mg、収率40%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.59 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.55 (d, J=6.1Hz, 2H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 (M⁺+1)。

実施例134:N-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピベリジル]-N-

(1H-5-インダゾリル)アミン

2-クロロベンジルクロライド(81mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を10.9mg、収率80%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.47-1.60(m, 2H), 2.06-2.16(m, 2H), 2.25-2.36(m, 2H), 2.87-2.97(m, 2H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.67(s, 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 7.16-7.34(m, 4H), 7.35(d, J=7.8Hz, 1H), 7.49(d, J=6.8Hz, 1H), 7.88(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 341(M⁺+1)。

実施例135:N-[1-(3-クロロベンジル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-クロロベンジルクロライド(81mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を1.04mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.58 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)。

実施例136：N-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-クロロベンジルクロライド (81mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を1.06mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.59 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)。

実施例 137 : N-[1-(4-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-フルオロベンジルクロライド(72mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を102mg、収率79%を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.44-1.58(m, 2H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.12-2.23(m, 2H), 2.82-2.92(m, 2H), 3.27-3.37(m, 1H), 3.51(s, 2H), 6.78-6.82(m, 2H), 6.97-7.05(m, 2H), 7.26-7.32(m, 4H), 7.87(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 325(M⁺+1)。

実施例 138 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-メトキシベンジルクロライド(79mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を100mg、収率74%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 43-1. 56 (m, 2H), 2. 03-2. 13 (m, 2H), 2. 12-2. 22 (m, 2H), 2. 83-2. 92 (m, 2H), 3. 26-3. 36 (m, 1H), 3. 50 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H), 6. 77-6. 82 (m, 2H), 6. 86 (d, J=8. 8Hz, 2H), 7. 24 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 29 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 337 (M⁺+1)。

実施例139 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-メチルベンジルクロライド (71mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を100mg、収率76%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 44-1. 57 (m, 2H), 2. 03-2. 13 (m, 2H), 2. 12-2. 23 (m, 2H), 2. 34 (s, 3H), 2. 84-2. 92 (m, 2H), 3. 25-3. 36 (m, 1H), 3. 52 (s, 2H), 6. 77-6. 82 (m, 2H), 7. 13 (d, J=7. 8Hz, 2H), 7. 21 (d, J=8. 1Hz, 2H), 7. 28 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)。

実施例 140 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)-4-ビペリジル]アミン

3-ニトロベンジルクロライド (86 mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を91 mg、収率65%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.45-1.60 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.31 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

実施例 141 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)-4-ビペリジル]アミン

4-ニトロベンジルクロライド (86 mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml)

を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を9.2mg、収率65%を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.58(m, 2H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.15-2.30(m, 2H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.29-3.40(m, 1H), 3.63(s, 2H), 6.79-6.83(m, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(d, J=8.3Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz, 2H)。

実施例142:N-[1-[4-(ベンジロキシ)ベンジル]-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ベンジロキシベンジルクロライド(116mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を1.24mg、収率75%を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.44-1.57(m, 2H), 2.04-2.12(m, 2H), 2.12-2.22(m, 2H), 2.83-2.92(m, 2H), 3.26-3.36(m, 1H), 3.49(s, 2H), 5.06(s, 2H), 6.77-6.82(m, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 7.25-

7. 46 (m, 6 H), 7. 87 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 413 (M⁺+1)。

実施例 143 : N-[1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3, 5-ジメトキシベンジルクロライド (94 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 1.02 mg、収率 6.9% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 45-1. 59 (m, 2 H), 2. 04-2. 13 (m, 2 H), 2. 14-2. 25 (m, 2 H), 2. 84-2. 94 (m, 2 H), 3. 27-3. 37 (m, 1 H), 3. 49 (s, 2 H), 3. 79 (s, 6 H), 6. 35-6. 39 (m, 1 H), 6. 50-6. 54 (m, 2 H), 6. 78-6. 83 (m, 2 H), 7. 26-7. 31 (m, 1 H), 7. 87 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 367 (M⁺+1)。

実施例 144 : N-{1-[(6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-4-ピペリジル}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

6-クロロピペロニルクロライド (103 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) を

メタノール（1ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を12.0mg、収率78%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.58 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 385 (M⁺+1)。

実施例145: 4-[4-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]メチル}フェノール

N-{1-[4-(ベンジロキシ)ベンジル]-4-ビペリジル}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン(実施例142, 33mg)とバラジウムチャコール(10mg)をエタノール(3ml)にけん濁させ、1気圧の水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、表題化合物を21mg、収率82%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.55 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 4H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 6.70-6.83 (m, 3H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 323 (M⁺+1)。

実施例146: N-(1-ベンジルテトラハイドロ-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

1-ベンジル-3-ピロリジノン(105mg)、5-アミノインダゾール(67mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で

ボランーピリジン錯体（0.06ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を4.9mg、収率34%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.66-1.78 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 293 (M⁺+1)。

実施例146の化合物の塩の形成

実施例146の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し表題化合物を得た。

実施例147：メチル 3-[4-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]メチルベンゾエート

メチル 3-(クロロメチル)ベンゾエート (9.2mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (7.7mg) および炭酸カリウム (13.8mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (5.3mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を6.2mg、収率44%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.58 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.99 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 365 (M⁺+1)。

実施例148：メチル 4-{[4-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]メチル}ベンゾエート

メチル 4-(クロロメチル)ベンゾエート (92mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を51mg、収率35%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.58 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.30 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 2H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 365 (M⁺+1)。

実施例149：4-{[4-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]メ

チル} フェニルアセテート

4-(クロロメチル)フェニルアセテート(92mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボランーピリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を33mg、収率23%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.70(m, 2H), 2.01-2.20(m, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.85-2.94(m, 2H), 3.28-3.38(m, 1H), 3.55(s, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 7.04(d, J=8.5, 2H), 7.29(d, J=9.8Hz, 1H), 7.35(d, J=8.3Hz, 2H), 7.87(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 365(M⁺+1)。

実施例150 : N-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

2-クロロ-6-フルオロベンジルクロライド(89mg)、4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボランーピリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を8.9 mg、収率6.2%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.42-1.55 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 359 (M⁺⁺1)。

実施例151：N-[1-(2-クロロベンジル)テトラハイドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (7.7 mg) および炭酸カリウム (2.68 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (11.2 mg) のアセトニトリル溶液 (1 mL) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 mL) を無水ジメチルスルホキサイド (1 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.09 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (5.3 mg), 酢酸 (0.02 mL) をメタノール (1 mL) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 mL) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 5.4 mg、収率4.1%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 61-1. 75 (m, 1H), 2. 23-2. 34 (m, 1H), 2. 44-2. 53 (m, 1H), 2. 63-2. 70 (m, 1H), 2. 77-2. 88 (m, 2H), 3. 73 (s, 2H), 3. 95-4. 03 (m, 1H), 6. 68-6. 71 (m, 1H), 6. 72-6. 77 (m, 1H), 7. 11-7. 18 (m, 2H), 7. 20-7. 24 (m, 1H), 7. 26-7. 30 (m, 1H), 7. 40 (d, J=6. 8Hz, 1H), 7. 82 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)。

実施例152 : N-[1-(3-クロロベンジル) テトラハイドロ-1H-3-ピロリル] -N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (268mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (112mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53mg), 酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でポランーピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 94mg、収率7.2%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 68-1. 79 (m, 1H), 2. 30-2. 41 (m, 1H), 2. 42-2. 51 (m, 1H), 2. 61

-2.67 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)。

実施例 153 : N-[1-(4-クロロベンジル)テトラハイドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (112 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 88 mg、収率 67 % 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.67-1.77 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 5H), 7.88 (s,

1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)。

実施例 154 : N-[1-(4-フルオロベンジル) テトラハイドロ-1H-3-ピロリル] -N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (100 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 55 mg、収率 44% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.67-1.78 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 311 (M⁺+1)。

実施例 155 : N-[1-(4-ブロモベンジル) テトラハイドロ-1H-3-

ピロリル] -N- (1H-5-インダゾリル) アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩(96mg)および炭酸カリウム(268mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、4-ブロモベンジルプロマイド(175mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(0.50ml)を無水ジメチルスルホキサイド(1ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(209mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を88mg、収率59%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.60-1.70(m, 1H), 2.23-2.33(m, 1H), 2.33-2.42(m, 1H), 2.52-2.58(m, 1H), 2.67-2.78(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.92-4.00(m, 1H), 6.66-6.69(m, 1H), 6.70-6.75(m, 1H), 7.14(d, J=8.3Hz, 2H), 7.21(d, J=9.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.3Hz, 2H), 7.81(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 371, 373(M⁺, M⁺+2)。

実施例156:N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メトキシベンジル)テトラハイドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩(96mg)および炭酸カリウム

(268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メトキシベンジルクロライド (109 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 56 mg、収率44%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.64-1.75 (m, 1 H), 2.27-2.38 (m, 1 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 2.74-2.88 (m, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 6.70-6.73 (m, 1 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 323 (M⁺⁺1)。

実施例157: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)テトラハイドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メチルベンジルクロライド (98 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、

中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(0.50ml)を無水ジメチルスルホキサイド(1ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(209mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボランービリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を56mg、収率40%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.64-1.76(m, 1H), 2.30-2.38(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.41-2.50(m, 1H), 2.58-2.65(m, 1H), 2.75-2.85(m, 2H), 3.56-3.65(m, 2H), 3.95-4.05(m, 1H), 6.71-6.73(m, 1H), 6.74-6.79(m, 1H), 7.10(d, J=7.6Hz, 2H), 7.20(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.86(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 307(M⁺+1)。

実施例158:N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロペンジル)テトラハイドロ-1H-3-ビロリル]アミン

(R)-(-)-3-ビロリジノール塩酸塩(96mg)および炭酸カリウム(268mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド(120mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(0.50ml)を無水ジメチルスルホキサ

イド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 81 mg、収率 60 % 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.63-1.74 (m, 1 H), 2.26-2.36 (m, 1 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 2.69-2.84 (m, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.96-4.03 (m, 1 H), 6.68-6.71 (m, 1 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 338 (M⁺+1)。

実施例 159 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロペンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルア

ミン錯体（209mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53mg）、酢酸（0.02ml）をメタノール（1ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム／プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を8.0mg、収率60%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.55-1.75 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 2H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 338 (M⁺+1)。

実施例160:N-[1-(3,5-ジメトキシベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩（96mg）および炭酸カリウム（268mg）をジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し、そこへ、3,5-ジメトキシベンジルクロライド（130mg）のアセトニトリル溶液（1ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50ml）を無水ジメチルスルホキサイド（1ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(53mg), 酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を72mg、収率51%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.67-1.77(m, 1H), 2.28-2.39(m, 1H), 2.42-2.51(m, 1H), 2.61-2.69(m, 1H), 2.74-2.88(m, 2H), 3.53-3.63(m, 2H), 3.75(s, 6H), 4.00-4.10(m, 1H), 6.32-6.35(m, 1H), 6.48-6.51(m, 2H), 6.72-6.74(m, 1H), 6.75-6.80(m, 1H), 7.23-7.29(m, 1H), 7.86(s, 1H)。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 353(M⁺+1)。

実施例161 : N-[1-(2-クロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン(71mg)および炭酸カリウム(138Bmg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド(112mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(0.50ml)を無水ジメチルスルホキサイド(1ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(209mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(53mg), 酢酸(0.02ml)

をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を85 mg、収率63%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.42-1.74 (m, 4 H), 2.31-2.53 (m, 3 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 3 H), 6.71-6.79 (m, 2 H), 7.07-7.18 (m, 2 H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=1.7 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.34-7.42 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)。

実施例162 : N-[1-(3-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン（71 mg）および炭酸カリウム（138 mg）をジメチルホルムアミド（1 ml）に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド（112 mg）のアセトニトリル溶液（1 ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50 ml）を無水ジメチルスルホキサイド（1 ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209 mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53 mg），酢酸（0.02 ml）をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出し

た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.49-1.65 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.33-2.54 (m, 3H), 2.60-2.73 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)。

実施例163 : N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (71mg) および炭酸カリウム (138mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (113mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53mg), 酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパンール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.57 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 5H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)。

実施例164 : N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71mg) および炭酸カリウム (113mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53mg), 酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を20mg、収率15%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.58 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.61-2.75 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.89-6.96 (m,

2 H), 7.19-7.25 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 325 (M⁺+1)。

実施例 165 : N-[1-(4-プロモベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-プロモベンジルプロマイド (174 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 Aを得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 Bを得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 62 mg、収率 40% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.60-1.73 (m, 2 H), 2.20-2.38 (m, 3 H), 2.60-2.75 (m, 1 H), 3.33-3.47 (m, 2 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 6.71-6.78 (m, 2 H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 385, 387 (M⁺, M⁺+2)。

実施例 166 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メトキシベ

ンジル) -3-ビペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メトキシベンジルクロライド (109 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を 25 mg、収率 19 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.43-1.56 (m, 2 H), 1.60-1.73 (m, 2 H), 2.23-2.40 (m, 3 H), 2.61-2.80 (m, 1 H), 3.33-3.47 (m, 2 H), 3.48-3.58 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 337 (M⁺+1)。

実施例 167 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-3-ビペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メチルベンジルクロラ

イド (98 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 Aを得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 Bを得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 28 mg、収率 22 % 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.42-1.57 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.39 (m, 3H), 2.62-2.75 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)。

実施例 168 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)-3-ビペリジル] アミン

3-ヒドロキシビペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 Aを得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサ

イド（1ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53mg），酢酸（0.02ml）をメタノール（1ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を60mg、収率43%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.52-1.66 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.26-2.50 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 3H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.8Hz, 8.1Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 352 (M⁺+1)。

実施例169:N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロペンジル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン（71mg）および炭酸カリウム（113mg）をジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド（120mg）のアセトニトリル溶液（1ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50ml）を無水ジメチルスルホキサイド（1ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53mg），酢酸（0.02ml）をメタノール（1ml）に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体（0.06ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を35mg、収率25%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.51-1.68 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.26-2.47 (m, 3H), 2.71-2.83 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 3H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.28 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 2H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 352 (M⁺+1)。

実施例170 : N-[1-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン（71mg）および炭酸カリウム（113mg）をジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し、そこへ、3,5-ジメトキシベンジルクロライド（130mg）のアセトニトリル溶液（1ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50ml）を無水ジメチルスルホキサイド（1ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53mg），酢酸（0.02ml）

をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルムープロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を55 mg、収率38%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.40-1.57 (m, 2 H), 1.62-1.75 (m, 2 H), 2.20-2.43 (m, 3 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 3.73 (s, 6 H), 6.29 (s, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 6.72-6.79 (m, 2 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 367 (M⁺+1)。

実施例171 : N1-ベンジル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

1,4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール（3,90 g）, 5-アミノインダゾール（2.66 g）, 酢酸（0.5 ml）をメタノール（50 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（2.50 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、クロロホルムープロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを4.09 g、収率75%で得た。

中間体Aを酢酸一水（1:1, 50 ml）に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムープロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Bを3.21 g、収率93%で得た。

この中間体B (115 mg) とベンジルアミン (64 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するプレバラティブTLCにより精製し、表題化合物を43 mg、収率13%で、2種類のジアステレオ異性体の混合物 (1:1) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) (2種類のジアステレオ異性体の混合物) : 1.08-1.22 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.64-1.92 (m, 8H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.75-6.86 (m, 4H), 7.23-7.45 (m, 12H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)。

実施例172:N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニル-1,4-シクロヘキサンジアミン

1,4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (3, 90 g), 5-アミノインダゾール (2.66 g), 酢酸 (0.5 ml) をメタノール (50 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (2.50 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを4.09 g、収率75%で得た。

中間体Aを酢酸-水 (1:1, 50 ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Bを3.21g、収率93%で得た。

この中間体B(115mg)とアニリン(56mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボランーピリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム－プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を12mg、収率8%で、1種類のジアステレオ異性体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.25-1.35(m, 2H), 1.65-1.95(m, 4H), 2.18-2.32(m, 2H), 3.27-3.36(m, 1H), 3.47-3.57(m, 1H), 6.56-6.64(m, 2H), 6.65-6.72(m, 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 7.13-7.20(m, 2H), 7.30(d, J=9.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H)。

実施例173:N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(ベンジルアミノ)アセトアミド

2-[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]アセチックアシッド(963mg)、5-アミノインダゾール(665mg)、ジメチルアミノピリジン(10mg)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、0°CでN-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.54g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.22g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え、クロロホルム－プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを849mg、収率59%で得た。

中間体Aをクロロホルム(5ml)に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸(5m

1) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後に、濃縮して中間体Bを得た。

中間体B (546mg) とベンズアルデヒド (106mg) 、酢酸 (0.05ml) をメタノール (2ml) に溶解し、0°Cで、ソジウム トリアセトキシボロハイドライド (212mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を121mg、収率43%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 281 (M⁺+1)。

実施例174：N1-ベンジル-N2-(1H-5-インダゾリル)-1,2-エタンジアミン

N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(ベンジルアミノ)アセトアミド (実施例173) (56mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.0ml) を加えた。反応混合物を50°Cで6時間攪拌した後、1規定塩酸 (0.5ml) を加え、さらに同じ温度で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するプレバラティブTLCにより精製し、表題化合物を23mg、収率43%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2.86-2.91 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.66-6.82 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 6H), 7.81 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 267 (M⁺+1)。

実施例175：N1-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N1-(1H-5-

インダゾリル) アセトアミド実施例 176 : 1-[5-[1-ベンジル-4-ビペリジル)アミノ]-1H-5-インダゾリル]-1-エタノン

N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン(実施例126)(153mg)とトリエチルアミン(0.14ml)、ジメチルアミノピリジン(5mg)をクロロホルム(1ml)に溶解し、0°Cで無水酢酸(0.048ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、実施例175の化合物を11mg、収率6%で、実施例176の化合物を40mg、収率23%で得た。

実施例 175

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.23-1.40(m, 1H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.11-2.29(m, 2H), 2.11-2.29(m, 2H), 2.91-3.08(m, 2H), 3.48(d, J=12.7Hz, 1H), 3.55(d, J=13.0Hz, 1H), 4.66-4.76(m, 1H), 6.92-6.98(m, 1H), 7.20-7.27(m, 6H), 7.52(s, 1H), 8.05(s, 1H)
質量分析値(ESI-MS, m/z) : 349(M⁺+1)。

実施例 176

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.50-1.62(m, 2H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.58(s, 2H), 6.73-6.76(m, 1H), 6.84-6.89(m, 1H), 7.24-7.36(m, 5H), 7.94(s, 1H), 8.19(d, J=9.0Hz, 1H)。
質量分析値(ESI-MS, m/z) : 349(M⁺+1)。

実施例 177 : 1-ベンジル-4-ビペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

4-アミノ-m-クレゾール (123 mg), 酢酸カリウム (244 mg), 無水酢酸 (0.47 ml) をクロロベンゼン (2 ml) にけん渦させ、80°Cで硝酸イソアミル (0.20 ml) を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、水 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aを塩酸-メタノール (2 ml) に溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して中間体Bを得た。

この中間体Bと1-ベンジル-4-ヒドロキシペリジン (105 mg)、トリフェニルホスフィン (131 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、室温でジエチルアジカルボキシレート (0.20 ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を35 mg、収率11%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.71-1.84 (m, 2 H), 1.92-2.00 (m, 2 H), 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 4.16-4.28 (m, 2 H), 6.96-7.03 (m, 1 H), 7.07-7.09 (m, 1 H), 7.20-7.28 (m, 5 H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 (M⁺+1)。

実施例 178 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)アセタミド

実施例16のカルボキシル体 (500 mg, 1.96 mmol) のジメチルホ

ルムアミド溶液に4-アミノピリジン(266mg, 1.96mmol, 1.0 eq.)とWSC・HCl(451mg, 2.35mmol, 1.2eq.)ならびにHOt・H₂O(320mg, 2.35mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(276mg、42.6%)を得た。

MS m/z : 330, 332. ¹H-NMR δ: 4.69 (2H, s), 7.67 (2H, dd, J=1.59, 4.76Hz), 7.70 (2H, s), 8.46 (2H, dd, J=1.59, 4.76), 10.51 (1H, s)。

中間体1：1H-5-インダゾールオール

4-アミノ-m-クレゾール(12.3g)、酢酸カリウム(24.4g)、無水酢酸(47.1ml)をクロロベンゼン(200ml)にけん濁させ、80°Cで硝酸イソアミル(0.20ml)を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、水(100ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aを塩酸-メタノール(200ml)に溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)を加え、クロロホルム-ブロバノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物(7.99g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

中間体2：1H-5-インダゾールカルボン酸

4-アミノ-3-メチル安息香酸メチル(0.85g)、酢酸カリウム(1.47mg)、無水酢酸(1.42ml)をクロロベンゼン(20ml)にけん濁させ、80°Cで硝酸イソアミル(1.17g)を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、

水 (20ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これを塩酸-メタノール (20ml) に溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aをメタノール (20ml) に溶解し、3N水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して、得られた残さを、水/アセトニトリルで展開するODSクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (0.32g) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 161 (M⁺-1)

実施例179: tert-ブチル (1H-5-インダゾリルアミノ)-1-ピロリジンカルボキシレート

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (1.23g) を3N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) に溶解し、そこへ、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (2.40g) のTHF溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (2ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (4.44g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (0.98g) 、酢酸 (0.2ml) をメタノール (10ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (1.0ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物

(1.59 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.44 (s, 9 H), 1.68-1.78 (m, 1 H), 1.96-2.06 (m, 1 H), 2.85-3.00 (m, 1 H), 3.03-3.20 (m, 1 H), 3.35-3.43 (m, 1 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.98-4.20 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

実施例180: tert-ブチル 3-(1H-インダゾリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート

3-ヒドロキシピペリジン(1.01 g)を3N水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)に溶解し、そこへ、ジ-tert-ブチルジカルボネート(2.40 g)のTHF溶液(10 mL)を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(2 mL)を無水ジメチルスルホキシド(10 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(4.44 g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(0.98 g)、酢酸(0.2 mL)をメタノール(10 mL)に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体(1 mL)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(2.30 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.44 (s, 9 H), 1.83-2.02 (m, 3 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 3.30-3.56 (m, 4 H), 3.98-4.10 (m, 1 H), 4.40-4.46 (m, 1 H), 6.

77-6. 81 (m, 2H), 7. 30 (d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 88 (s, 1H).

中間体3：4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサン

1, 4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (3.90g)、5-アミノインダゾール (2.66 g)、酢酸 (0.5ml) をメタノール (50ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (2.50ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、室温に冷却し濃縮した。これを酢酸-水 (1:1, 50ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (3.21g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 70-1. 84 (m, 2H), 2. 31-2. 54 (m, 6H), 3. 72-3. 84 (m, 1H), 6. 83 (d, J=8. 83Hz, 1H), 6. 87 (s, 1H), 7. 32 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 89 (s, 1H).

中間体4：4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサン

1, 4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (6.2 g)、5-アミノイソキノリン (4.3g)、酢酸 (0.5ml) をメタノール (50ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (4.0ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、室温に冷却し濃縮した。これを酢酸-水 (1:1, 50ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を (5.8g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 83-1. 96 (m, 2H), 2. 40-2. 60 (m, 6H), 3. 90-4. 00 (m, 1H), 4. 22-4. 31 (m, 1H), 6. 85 (d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 35 (d, J=8.

1 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H).

実施例181：N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピベリジル)アミン

実施例179 (450mg) をクロロホルム (3m1) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m1) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮し、表題化合物 (420mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 203 (M⁺+1)

実施例182：N-(1H-5-インダゾリル)-N-テトラヒドロ-1H-3-ピロリルアミン

実施例180 (474mg) をクロロホルム (3m1) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m1) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮し、表題化合物 (510mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 217 (M⁺+1)

実施例183：N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピベリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびシクロヘキサンカルボキシアアルデヒド (62mg) をメタノール (1m1) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノイソダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ビリジン錯体 (0.05m1)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1m1) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (15mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.80-0.90 (m, 2 H), 1.10-1.30 (m, 2 H), 1.30-1.59 (m, 3 H), 1.60-1.80 (m, 6 H), 2.03-2.20 (m, 6 H), 2.80-2.90 (m, 2 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 6.75-6.82 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

実施例184: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-ペンチル-4-ビペリジル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびパレルアルデヒド (43mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (2mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1)

実施例185: N-(1-ヘキシル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびカブロンアルデヒド (50mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (2mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1)

実施例186: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソブチル-4-ビペリジル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびイソブチルアルデヒド (36mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml)を加えた。反応混合物

を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（1mg）を得た。

質量分析値（ESI-MS, m/z）：272 (M⁺+1)

実施例187：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-フェニルプロピル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩・1水和物（77mg）および2-フェニルプロピオナルデヒド（68mg）をメタノール（1ml）に溶解し、三酢酸水素化ホウ素（106mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール（54mg）を加え30分攪拌し、ボラン-ビリジン錯体（0.05ml）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（21mg）を得た。

質量分析値（ESI-MS, m/z）：335 (M⁺+1)

実施例188：N-[1-(2-シクロヘキセニルメチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩・1水和物（77mg）および1, 2, 3, 6-テトラヒドロベンズアルデヒド（55mg）をメタノール（1ml）に溶解し、三酢酸水素化ホウ素（106mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール（54mg）を加え30分攪拌し、ボラン-ビリジン錯体（0.05ml）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（6mg）を得た。

質量分析値（ESI-MS, m/z）：301 (M⁺+1)

実施例189：(4-ベンジルビペラジノ)-(1H-5-インダゾリル)メタノン

1-ベンジルビペラジン (256 mg) および 1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (30mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2.20-2.80 (m, 4H), 3.20-4.10 (m, 6H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)

実施例190 : N5-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-1H-5-インダゾールカルボキシアミド

1-ベンジル-3-アミノピロリジン (256 mg) および 1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (383mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (306mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (21mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.90-2.03 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.79-4.89 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 6H), 7.81

(d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H) 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 ($M^+ + 1$)

実施例191: N5-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-1H-5-インダゾールカルボキシアミド

4-アミノ-1-ベンジルビペリジン (280mg) および1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (383mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (306mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (42mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.60-1.80 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 5H), 7.46 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 ($M^+ + 1$)

実施例192: エチル 4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキシレート

エチル 4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート (0.85g)、5-アミノインダゾール (0.60g), をメタノール (10ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.81ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (1.37g) をほぼ1:1の鏡像異性体として得

た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 15-1. 23 (m, 6 H), 1. 40-1. 56 (m, 3 H), 1. 60-1. 70 (m, 3 H), 1. 74-1. 82 (m, 1 H), 1. 87-2. 05 (m, 5 H), 2. 15-2. 32 (m, 3 H), 2. 40-2. 48 (m, 1 H), 3. 14-3. 23 (m, 1 H), 3. 38-3. 46 (m, 1 H), 4. 03-4. 14 (m, 4 H), 6. 75-6. 99 (m, 4 H), 7. 23 (d, J=8. 8 Hz, 2 H), 7. 81 (s, 1 H), 7. 83 (s, 1 H).

実施例193：エチル 2-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキシレート

エチル 2-オキソシクロヘキサン カルボキシレート (0.85 g)、5-アミノインダゾール (0.60 g), をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.81 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3 / 1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (1.37 g) をほぼ1:1の鏡像異性体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 10 (t, J=7. 1 Hz, 3 H), 1. 13 (d, J=7. 3 Hz, 3 H), 1. 33-1. 46 (m, 4 H), 1. 55-1. 75 (m, 5 H), 1. 80-1. 88 (m, 1 H), 1. 90-1. 99 (m, 2 H), 2. 10-2. 20 (m, 1 H), 2. 25-2. 37 (m, 1 H), 2. 78-2. 88 (m, 2 H), 3. 49 (dt, J=3. 9 Hz, 10. 5 Hz, 1 H), 3. 67-3. 74 (m, 2 H), 3. 94-4. 10 (m, 5 H), 6. 75-6. 95 (m, 4 H), 7. 23 (d, J=8. 5 Hz, 2 H), 7. 81 (s, 2 H).

実施例194：(3R)-1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル(1H-5-インダゾリル)エーテル

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と (S)-1-ベンジル

-3-ピロリジノール (89mg)、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (42mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 94-2. 02 (m, 1H), 2. 21-2. 33 (m, 1H), 2. 48-2. 63 (m, 1H), 2. 65-2. 77 (m, 2H), 2. 90-3. 00 (m, 1H), 3. 60 (d, J=12. 7Hz, 1H), 3. 65 (d, J=12. 7Hz, 1H), 4. 73-4. 84 (m, 1H), 6. 92 (s, 1H), 6. 97 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 20-7. 31 (m, 6H), 7. 88 (s, 1H).

実施例195：(3S)-1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル(1H-5-インダゾリル)エーテル

(R) - (-) -ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、ベンジルクロライド (70mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (45mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 94-2. 02 (m, 1H), 2. 21-2. 33 (m, 1H), 2. 48-2. 63 (m, 1H), 2. 65-2. 77 (m, 2H), 2. 90-3. 00 (m, 1H), 3. 60 (d, J=12.

7 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.73–4.84 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.20–7.31 (m, 6 H), 7.88 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 294 (M⁺+1)

実施例196：1-ベンジル-3-ビペリジル（1H-5-インダゾリル）エーテル

3-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、ベンジルクロライド (70mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (46mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 308 (M⁺+1)

実施例197：1H-5-インダゾリル（1-メチル-3-ビペリジル）エーテル

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と1-メチル-3-ヒドロキシビペリジン (58mg)、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (36mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.45–1.50 (m, 1 H), 1.50–1.65 (m, 1 H), 1.75–1.90 (m, 1 H), 1.90–2.05 (m, 1 H), 2.05–2.25 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.

5.0-2.60 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 232 (M⁺+1)

実施例198: 1H-5-インダゾリル(1-メチル-3-ビペリジル)エーテル

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg)と1-メチル-3-ヒドロキシビペリジン(58mg)、トリフェニルホスフィン(131mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(0.50ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物(36mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.21-2.36 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.85 (dd, J=6.8 Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.35 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 246 (M⁺+1)

実施例199: 1-(3-シクロヘキセニルメチル)-3-ビペリジル(1H-5-インダゾリル)エーテル

3-ヒドロキシビペリジン(71mg)および1、2、3、6-テトラヒドロベンズアルデヒド(77mg)をメタノール/THF(1:1, 2ml)に溶解し、そこへ、室温で三酢酸水素化ホウ素(211mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg)と中間体A、トリフェニルホスフィン(131mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(0.50ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物(20mg)を得た。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 312 (M⁺+1)

実施例200: 1-(2-クロロベンジル)-4-ビペリジル(1H-5-インダゾール)エーテル

4-ヒドロキシビペリジン(61mg)および炭酸カリウム(165mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド(100mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg)と中間体A、トリフェニルホスフィン(131mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(0.50ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物(2mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.80-1.92(m, 2H), 1.95-2.08(m, 2H), 2.30-2.45(m, 2H), 2.76-2.90(m, 2H), 3.58-3.70(m, 2H), 4.27-4.36(m, 1H), 7.08(d, J=9.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.24-7.28(m, 3H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=9.0Hz, 1H), 7.94(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例201: 1-(3-クロロベンジル)-4-ビペリジル(1H-5-インダゾール)

ル) エーテル

4-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (7mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.79-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例202: 1-(4-クロロベンジル)-4-ビペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

4-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物(4mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.76-1.92(m, 2H), 1.95-2.08(m, 2H), 2.20-2.40(m, 2H), 2.68-2.80(m, 2H), 3.48(s, 2H), 4.23-4.36(m, 1H), 7.05(d, J=9.0Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.24-7.28(m, 4H), 7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 7.94(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 342(M⁺+1)

実施例203: 1-(4-フルオロベンジル)-4-ビペリジル(1H-5-インダゾリル)エーテル

4-ヒドロキシビペリジン(61mg)および炭酸カリウム(165mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド(86mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール(中間体1)(67mg)と中間体A、トリフェニルホスфин(131mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(0.50ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物(7mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.72-1.85(m, 2H), 1.88-2.03(m, 2H), 2.15-2.33(m, 2H), 2.60-2.75(m, 2H), 3.44(s, 2H), 4.20-4.30(m, 1H), 6.88-6.97(m, 2H), 7.01(d, J=9.0Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.31(d, J=9.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 326 (M⁺+1)

実施例204：1H-5-インダゾリル[1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル]エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1mL) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50mL) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (11mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.6Hz, 7.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例205：1H-5-インダゾリル[1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジル]エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1mL) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、室温で40%ジ

エチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (7mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 353 (M⁺+1)

実施例206：(3S)-1-(2-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ビロリル(1H-5-インダゾリル)エーテル

(R)-(-)-ビロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.95-2.08 (m, 1H), 2.33 (dt, J=7.3Hz, 14.2Hz, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.08 (dd, J=6.1Hz, 10.5Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.80-4.88 (m, 1

H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.13–7.24 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 328 (M⁺+1)

実施例207: (3S)-1-(3-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ビロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R)-(-)-ビロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.92–2.08 (m, 1H), 2.33 (dt, J=7.1 Hz, 13.9 Hz, 1H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 2H), 2.98 (dd, J=6.1 Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.80–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.95 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 328 (M⁺+1)

実施例208: (3S)-1-(4-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ビロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R)-(-)-ビロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165m

g) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (14mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 95-2. 08 (m, 1H), 2. 29 (dt, J=7. 3Hz, 13. 9Hz, 1H), 2. 52-2. 62 (m, 1H), 2. 70-2. 80 (m, 2H), 2. 94 (dd, J=6. 3Hz, 10. 5Hz, 1H), 3. 60 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 63 (d, J=13. 2Hz, 1H), 4. 77-4. 84 (m, 1H), 6. 94 (s, 1H), 7. 02 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 25-7. 35 (m, 4H), 7. 32 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 328 (M⁺+1)

実施例209：(3S)-1-(4-フルオロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル(1H-5-インダゾリル)エーテル

(R)-(-)-ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（18mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 92-2. 02 (m, 1H), 2. 26 (dt, J=6. 8Hz, 14. 2Hz, 1H), 2. 48-2. 57 (m, 1H), 2. 65-2. 77 (m, 2H), 2. 90 (dd, J=6. 3Hz, 10. 5Hz, 1H), 3. 60 (d, J=2. 9Hz, 1H), 3. 59 (d, J=12. 9Hz, 1H), 4. 73-4. 84 (m, 1H), 6. 87-6. 97 (m, 4H), 7. 20-7. 27 (m, 2H), 7. 29 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 312 (M⁺+1)

実施例210：(3S)-(1H-5-インダゾリル)[1-(3-ニトロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]エーテル

(R)-(-)-ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2. 00-2. 10 (m, 1H), 2. 33 (dt, J=7. 3Hz, 13. 9Hz, 1H), 2. 55-2. 65 (m, 1H), 2. 75-2. 86 (m, 2H), 2. 98 (dd, J=6. 1Hz, 10. 5Hz, 1H), 3. 75 (d, J=13. 7Hz, 1H), 3. 76

(d, $J = 13.4\text{ Hz}$, 1H), 4.82–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例211：(3S)–(1H–5–インダゾリル)[1–(4–ニトロベンジル)テトラヒドロ–1H–3–ピロリル]エーテル

(R)–(–)–ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4–ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H–5–インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム–プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (40mg) を得た。

¹H–NMR (CDCl_3 , 400MHz) : 2.02–2.10 (m, 1H), 2.33 (dt, $J = 7.6\text{ Hz}$, 13.9Hz, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.75–2.86 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 5.8\text{ Hz}$, 10.2Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H), 4.82–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H).

質量分析値 (ESI–MS, m/z) : 339 ($M^+ + 1$)

実施例212：1–(2–クロロベンジル)–3–ピペリジル(1H–5–インダゾ

リル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (23mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例213：1-(3-クロロベンジル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスфин (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例214：1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (27mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例215：1-(4-フルオロベンジル)-3-ビペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (86mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）(67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (14mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 326 (M⁺+1)

実施例216：1H-5-インダゾリル[1-(3-ニトロベンジル)-3-ビペリジル]エーテル

3-ヒドロキシビペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチ

ルホルムアミド（1m1）に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド（103mg）のアセトニトリル溶液（1m1）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）（67mg）と中間体A、トリフェニルホスフィン（131mg）をテトラヒドロフラン（1m1）に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液（0.50m1）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1m1）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（25mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.46-1.57 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.3.04 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H).

実施例217: 1H-5-インダゾリル[1-(1-フェニルエチル)-3-ピペリジル]エーテル

3-ヒドロキシピペリジン（61mg）および炭酸カリウム（165mg）をジメチルホルムアミド（1m1）に溶解し、そこへ、（1-プロモエチル）ベンゼン（111mg）のアセトニトリル溶液（1m1）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール（中間体1）（67mg）と中間体A、トリフェニルホスフィン（131mg）をテトラヒドロフラン（1m1）に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液（0.50m1）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1m1）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (23mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 322 (M⁺+1)

実施例218: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩1水和物 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、(1-プロモエチル) ベンゼン (93mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aと5-アミノインダゾール (52mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボランービリジン錯体 (0.07ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (14mg) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.40-1.75 (m, 10H), 1.98-2.28 (m, 8H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.23-7.28 (m, 6H), 7.30-7.34 (m, 6H), 7.84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)

実施例219: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)テトラヒドロ-1H-3-ビロリジル]アミン

実施例179 (700mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-プロモエチル) ベンゼン (408mg) のアセトニト

リル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルムープロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を150mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 30-1. 39 (m, 6 H), 1. 54-1. 72 (m, 1 H), 2. 17-2. 28 (m, 2 H), 2. 28-2. 45 (m, 3 H), 2. 53-2. 61 (m, 1 H), 2. 65-2. 70 (m, 2 H), 2. 70-2. 77 (m, 2 H), 3. 17-3. 25 (m, 2 H), 3. 88-3. 98 (m, 2 H), 6. 63-6. 73 (m, 4 H), 7. 10-7. 30 (m, 12 H), 7. 80 (s, 1 H), 7. 82 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 307 (M⁺+1)

実施例220 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-3-ビペリジル]アミン

実施例181 (700mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3m l) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-ブロモエチル)ベンゼン (408mg) のアセトニトリル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルムープロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を185mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 28-1. 34 (m, 6 H), 1. 40-1. 55 (m, 4 H), 1. 55-1. 70 (m, 4 H), 2. 18-2. 45 (m, 3 H), 2. 64-2. 74 (m, 2 H), 3. 41-3. 54 (m, 4 H), 6. 66-6. 78 (m, 4 H), 7. 12-7. 26 (m, 12 H), 7. 80 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)

実施例221：メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

3-ヒドロキシピペリジン (1.41 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、そこへ、メチル α-プロモフェニルアセテート (3.23 g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライトfiltration および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (3 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (3.69 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (1.33 g), 酢酸 (0.2 ml) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (1.5 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (3.55 g) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.44-1.62 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 4H), 2.18-2.52 (m, 6H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 6.65-6.81 (m, 4H), 7.18-7.38 (m, 12H), 7.79 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 365 (M⁺+1)

実施例222：2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセティックアシッド

実施例221 (500 mg) をメタノール (1 ml) と3 N水酸化ナトリウム水溶液

(1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH=7付近に中和し、濃縮した。

残さを、水/アセトニトリルで展開するODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を450mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 349 (M⁺-1)

実施例223: N1-メチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

メチルアミン(30mg)および実施例222(88mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム/プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を52mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1.33-1.50 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.12-2.42 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 6.72-6.83 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 364 (M⁺⁺1)

実施例224: N1-プロピル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

プロピルアミン(30mg)および実施例222(88mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)

g) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルムー¹プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を72mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 0.79 (t, J=7.3, 3H), 0.82 (t, J=7.6, 3H), 1.25-1.50 (m, 6H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 6.65-6.76 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 391 (M⁺+1)

実施例225 : N1-シクロプロピル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

シクロプロピルアミン(30mg)および実施例222(88mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルムー¹プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を64mg、1種類の鏡像異性体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : -0.50-0.06 (m, 4H), 0.16-0.34 (m, 4H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m,

2 H), 1. 55 - 1. 75 (m, 3 H), 1. 80 - 1. 90 (m, 1 H), 1. 98 - 2. 10 (m, 2 H), 2. 12 - 2. 18 (m, 1 H), 2. 18 - 2. 28 (m, 1 H), 2. 30 - 2. 39 (m, 1 H), 2. 40 - 2. 50 (m, 1 H), 3. 00 - 3. 10 (m, 2 H), 3. 40 (s, 1 H), 3. 41 (s, 1 H), 6. 25 - 6. 35 (m, 4 H), 6. 75 - 6. 87 (m, 12 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 40 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 390 (M⁺+1)

実施例226: N1, N1-ジエチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジエチルアミン (35mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノビリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を58mg、1種類の鏡像異性体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) one diastereomer: 0. 95 (t, J=7. 1, 3 H), 1. 01 (t, J=7. 1, 3 H), 1. 42 - 1. 58 (m, 2 H), 1. 60 - 1. 75 (m, 2 H), 2. 35 - 2. 50 (m, 2 H), 2. 58 - 2. 68 (m, 1 H), 2. 74 - 2. 82 (m, 1 H), 3. 02 - 3. 32 (m, 6 H), 3. 35 - 3. 53 (m, 2 H), 4. 31 (s, 1 H), 6. 68 (s, 1 H), 6. 72 (t, J=8. 8, 1 H), 7. 15 - 7. 30 (m, 4 H), 7. 30 - 7. 37 (m, 2 H), 7. 76 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 406 (M⁺+1)

実施例227: N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (50mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチル

アミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を39mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 27-1. 40 (m, 2H), 1. 55-1. 68 (m, 2H), 1. 68-1. 80 (m, 2H), 1. 80-1. 92 (m, 2H), 1. 95-2. 15 (m, 2H), 2. 24-2. 35 (m, 2H), 2. 45-2. 60 (m, 2H), 2. 75-2. 85 (m, 2H), 3. 25-3. 45 (m, 2H), 3. 45-3. 62 (m, 2H), 3. 90 (s, 2H), 4. 27-4. 40 (m, 2H), 4. 40-4. 55 (m, 2H), 6. 67-6. 73 (m, 4H), 7. 15-7. 30 (m, 12H), 7. 79 (s, 1H), 7. 80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 396 (M⁺+1)

実施例228 : N1, N1-ジメチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジメチルアミン(100mg)および実施例222(350mg)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩(257mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(227mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を180mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 40-1. 60 (m, 4H), 1. 60-1. 77 (m, 4H), 2. 22-2. 52 (m, 4H), 2. 52-2. 65 (m, 2H), 2. 70-3. 03 (m,

2 H), 2.86 (s, 6 H), 3.44-3.54 (m, 4 H), 4.32-4.45 (m, 2 H), 6.65-6.79 (m, 4 H), 7.15-7.40 (m, 12 H), 7.75-7.80 (m, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 378 (M⁺+1)

実施例229：メチル 2-[4-(フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-フルオロフェニル酢酸メチル (252mg), N-プロモコハク酸イミド (354mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を370mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 5.2-1.70 (m, 4 H), 1.70-1.90 (m, 4 H), 2.32-2.64 (m, 6 H), 2.75-2.95 (m, 2 H), 3.55-3.65 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.12-4.28 (m, 2 H), 6.90-7.04 (m, 8 H), 7.34-7.48 (m, 6 H), 7.83 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 383 (M⁺+1)

実施例230：メチル 2-[4-(クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-クロロフェニル酢酸メチル (276mg), N-プロモコハク酸イミド (354m

g) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を420mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 52-1. 70 (m, 4H), 1. 68-1. 90 (m, 4H), 2. 32-2. 60 (m, 6H), 2. 75-2. 93 (m, 2H), 3. 53-3. 65 (m, 2H), 3. 65 (s, 3H), 3. 66 (s, 3H), 4. 10-4. 22 (m, 2H), 6. 80-6. 97 (m, 4H), 7. 22-7. 40 (m, 12H), 7. 84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 399 (M⁺+1)

実施例231：N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ヒペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例229 (192mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でpH=7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪

拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2ml）を加え、クロロホルムーブロバノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を111mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 25-1. 42 (m, 2H), 1. 45-1. 67 (m, 2H), 1. 68-1. 77 (m, 2H), 1. 80-1. 92 (m, 2H), 2. 00-2. 20 (m, 2H), 2. 24-2. 35 (m, 2H), 2. 40-2. 55 (m, 2H), 2. 70-2. 80 (m, 2H), 3. 25-3. 63 (m, 6H), 3. 89 (s, 1H), 3. 92 (s, 1H), 4. 27-4. 38 (m, 2H), 4. 40-4. 55 (m, 2H), 6. 63-6. 77 (m, 4H), 6. 85-6. 97 (m, 4H), 7. 10-7. 25 (m, 4H), 7. 50-7. 65 (m, 2H), 7. 79 (s, 1H), 7. 80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 414 (M⁺+1)

実施例232 : N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例230 (200mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH=7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノビリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルムーブロバノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を109mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得

た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 25-1. 40 (m, 2H), 1. 50-1. 67 (m, 2H), 1. 68-1. 77 (m, 2H), 1. 77-1. 92 (m, 2H), 2. 00-2. 20 (m, 2H), 2. 24-2. 35 (m, 2H), 2. 40-2. 57 (m, 2H), 2. 70-2. 90 (m, 2H), 3. 25-3. 65 (m, 6H), 3. 89 (s, 1H), 3. 92 (s, 1H), 4. 27-4. 40 (m, 2H), 4. 40-4. 55 (m, 2H), 6. 63-6. 77 (m, 4H), 7. 10-7. 25 (m, 10H), 7. 50-7. 70 (m, 2H), 7. 79 (s, 1H), 7. 80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 430 (M⁺+1)

実施例233：N1-(O-メチルヒドロキシル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH=7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (84mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノビリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を202mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 32-1. 50 (m, 2H), 1. 55-1. 70 (m, 2H), 1. 72-1. 94 (m, 4H), 2. 00-2. 45 (m, 4H), 2. 50-2. 65 (m, 2H), 2. 73-2. 95 (m, 2H), 3. 25-3. 45 (m, 2H), 3.

4.5 - 3.62 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.00 - 4.15 (m, 2H), 6.72 - 6.83 (m, 4H), 7.25 - 7.35 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

実施例234：N1-(O-エチルヒドロキシル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH = 7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノビリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を204mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1.11 (t, J = 7.1, 6H), 1.30 - 1.45 (m, 2H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.68 - 1.88 (m, 4H), 2.15 - 2.40 (m, 4H), 2.45 - 2.60 (m, 2H), 2.73 - 2.85 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.70 - 3.88 (m, 4H), 3.96 - 4.15 (m, 2H), 6.70 - 6.77 (m, 4H), 7.20 - 7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

実施例235：N1-(O-メチルヒドロキシル)-N1-メチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH = 7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

N, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を124mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 4.5-2.05 (m, 8H), 2.33-3.05 (m, 8H), 3.15 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 3.55-3.73 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.76-6.85 (m, 4H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.79 (s, 2H).

実施例236：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルプロピル)-3-ビペリジル]アミン

エチルベンゼン (110mg), N-プロモこはく酸イミド (267mg) およびアソビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を130mg、2種類の鏡像異性体

(比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 0.73 (q, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.35-1.90 (m, 8 H), 2.20-2.75 (m, 2 H), 2.20-2.45 (m, 4 H), 3.20-3.30 (m, 2 H), 3.38-3.58 (m, 2 H), 6.66-6.76 (m, 4 H), 7.07-7.27 (m, 12 H), 7.80 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 (M⁺+1)

実施例237: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルプロチル)-3-ピペリジル]アミン

プロピルベンゼン (120mg), N-プロモはく酸イミド (267mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで1時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を125mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 0.37 (q, J = 7.3 Hz, 6 H), 0.60-0.85 (m, 4 H), 0.85-1.46 (m, 8 H), 1.70-2.00 (m, 6 H), 2.05-2.40 (m, 2 H), 2.85-2.97 (m, 2 H), 2.97-3.15 (m, 2 H), 6.25-6.33 (m, 4 H), 6.65-6.85 (m, 12 H), 7.38 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 349 (M⁺+1)

実施例238：2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニル-1-エタノール

水素化リチウムアルミニウム (50mg) をTHF (2ml) に懸濁し、そこへ Ki16245 (364mg) のTHF溶液 (2ml) を0°Cで滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、0°Cに冷却し、水 (0.5ml) を滴下した。硫酸ナトリウム (300mg) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を293mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 1. 4.0-1.80 (m, 8H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 4H), 7.15-7.35 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 337 (M⁺+1)

実施例239：N1-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ベラトリルアミン (257mg) および実施例222 (350mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (256mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (227mg) およびジメチルアミノピリジン (10mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (310mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 500 (M⁺+1)

実施例240：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ビペリジル]アミン

イソブチルベンゼン (201mg), N-プロモはく酸イミド (354mg) およびア

ゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (414mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を62mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers : 0.62 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.63 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.30-1.72 (m, 10H), 2.00-2.32 (m, 6H), 2.32-2.60 (m, 2H), 2.93 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 4H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 8H), 7.81 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 349 (M⁺+1)

実施例241: N1-ベンジル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、ベンジルアミン (53mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体（14mg）、シン体（24 mg）を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.05-1.32 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.52 (tt, J=3.9 Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.20 (tt, J=3.7 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.82 (m, 8H), 2.68 (tt, J=3.9 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 (M⁺+1)

実施例242: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-メチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン（中間体3）(57mg)、メチルアミン(20mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(1mg)、シン体(1 mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 245 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 245 (M⁺+1)

実施例243: N1 - (1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサンノン(中間体3) (57mg)、プロピルアミン(30mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(5mg)、シン体(5mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.04-1.32 (m, 4H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.19 (tt, J=3.4Hz, 10.5Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.87 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.50-1.95 (m, 10H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.72 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 (M⁺+1)

実施例244: N1 - (1H-5-インダゾリル)-N4-(1-フェニルエチル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサンノン(中間体3)

(57mg)、1-フェニルエチルアミン(61mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(20mg)、シン体(15mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.90-1.30(m, 4H), 1.30(d, J=2.6Hz, 3H), 1.70-1.80(m, 2H), 2.00-2.15(m, 2H), 2.91(tt, J=3.7Hz, 11.0Hz, 2H), 3.14(tt, J=3.6Hz, 10.7Hz, 1H), 3.90(s, 1H), 6.66-6.76(m, 2H), 7.15-7.30(m, 6H), 7.80(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 335(M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.31(d, J=6.6Hz, 3H), 1.48-1.78(m, 8H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.85-3.92(m, 1H), 6.70-6.77(m, 2H), 7.15-7.30(m, 6H), 7.79(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 335(M⁺+1)

実施例245: N1-(4-フルオロベンジル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン(中間体3)(57mg)、4-フルオロベンジルアミン(70mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(20mg)、シン体(12mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.01-1.30(m, 4H), 1.92-2.04(m, 2H), 2.08-2.18(m, 2H), 2.49(t t, J=3.6Hz, 10.7Hz, 1H), 3.19(t t, J=3.7Hz, 10.8Hz, 1H), 3.74(s, 2H), 6.68-6.76(m, 2H), 6.94(t, J=8.8Hz, 2H), 7.16-7.28(m, 3H), 7.81(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 339(M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.60(m, 2H), 1.60-1.71(m, 4H), 1.71-1.82(m, 2H), 2.62-2.70(m, 1H), 3.43-3.50(m, 1H), 3.72(s, 2H), 6.70-6.77(m, 2H), 6.93(t, J=8.8Hz, 2H), 7.16-7.28(m, 3H), 7.81(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 339(M⁺+1)

実施例246: N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)(57mg)、2-フルオロエチルアミン塩酸塩(50mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(12mg)、シ

ン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.00-1.40 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.49 (tt, J=7.4 Hz, 10.7 Hz, 1H), 2.85 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.19 (tt, J=3.7 Hz, 10.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J=4.8 Hz, 1H) 6.68-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.45-1.56 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.84 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.91 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 4.44 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.56 (t, J=4.9 Hz, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 (M⁺+1)

実施例247: N1-シクロプロビル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、シクロプロビルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (5mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : -0.13—0.07 (m, 2H), -0.03—0.02 (m, 2H), 0.65—0.85 (m, 4H), 1.60—1.75 (m, 5H), 2.12—2.21 (m, 1H), 2.72—2.81 (m, 1H), 6.28—6.33 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : -0.13—0.07 (m, 2H), -0.04—0.02 (m, 2H), 1.02—1.16 (m, 2H), 1.18—1.38 (m, 6H), 1.64 (tt, J=3.7 Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.28—2.38 (m, 1H), 3.04—3.10 (m, 1H), 6.28—6.35 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 (M⁺+1)

実施例248: N1-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、酢酸アンモニウム (100mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10mg)、シン体 (12 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 231 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 231 (M⁺+1)

実施例249: N1-シクロヘキシリメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、シクロヘキサンメチルアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (29mg)、シン体 (35mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.78-0.92 (m, 2H), 1.06-1.28 (m, 7H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.76-0.90 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.82 (m, 12H), 2.41 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.56 (tt, J=3.9Hz, 8.3Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)

実施例250: N1-シクロプロビルメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、シクロプロビルメチルアミン (54mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を

室温で18時間攪拌した後、塩酸ーメタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2ml）を加え、クロロホルムープロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体（13mg）、シン体（7mg）を得た。

（アンチ体）

質量分析値（ESI-MS, m/z）：285 (M⁺+1)

（シン体）

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : -0.09-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 1.42-1.80 (m, 8H), 2.39 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

質量分析値（ESI-MS, m/z）：285 (M⁺+1)

実施例251：N1-シクロヘキシリル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン（中間体3）（57mg）、シクロヘキシリルアミン（50mg）をメタノール（1ml）に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素（105mg）を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸ーメタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2ml）を加え、クロロホルムープロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体（22mg）、シン体（23mg）を得た。

（アンチ体）

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.01-1.38 (m, 10H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.92-2.

0.4 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.02-1.25 (m, 4H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.77-2.10 (m, 8H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

実施例252 : N1-シクロヘプチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、シクロヘプチルアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (20mg)、シン体 (31mg) を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.03-1.28 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 4H), 1.39-1.54 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.56 (t t, J=3.6 Hz, 10.5 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.17 (t t, J

= 3. 6 Hz, 10. 7 Hz, 1 H), 6. 67 - 6. 75 (m, 2 H), 7. 22 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H), 7. 81 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 23 - 1. 69 (m, 14 H), 1. 72 - 1. 88 (m, 4 H), 1. 88 - 2. 05 (m, 2 H), 2. 84 - 3. 04 (m, 2 H), 3. 50 - 3. 60 (m, 1 H), 6. 71 (s, 1 H), 6. 75 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H) 7. 17 (d, J = 9. 0 Hz, 1 H), 7. 75 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M⁺+1)

実施例253: N1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、1-アミノインダン (67mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (17mg)、シン体 (18 mg) を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 06 - 1. 23 (m, 2 H), 1. 24 - 1. 40 (m, 2 H), 1. 70 - 1. 82 (m, 1 H), 1. 94 - 2. 09 (m, 2 H), 2. 11 - 2. 20 (m, 2 H), 2. 32 - 2. 42 (m, 1 H), 2. 67 - 2. 80 (m, 2 H), 2. 90 - 3. 00 (m, 1 H), 3. 22 (tt, J = 3. 9 Hz, 11. 0 Hz, 1 H), 4. 31 (t, J = 6. 6 Hz, 1 H), 6. 70 - 6. 77 (m, 2 H), 7. 10 - 7. 19 (m, 3 H), 7. 22 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H), 7. 29 (d, J = 4.

4 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 347 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.89 (m, 9 H), 2.32-2.43 (m, 1 H), 2.68-2.79 (m, 1 H), 2.82-3.00 (m, 2 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 4.28 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 6.71-6.77 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 3 H), 7.19 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 347 (M⁺+1)

実施例254: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[(1S)-1,2,3,4テトラヒドロ-1-ナフタレニル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3) (57mg)、(S)-1,2,3,4テトラハイドロ-1-ナフチルアミン(74 mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-ブロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(9mg)、シン体(14mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.08-1.38 (m, 4 H), 1.57-1.95 (m, 5 H), 2.04-2.21 (m, 3 H), 2.58-2.70 (m, 3 H), 3.22 (tt, J=3.7 Hz, 10.7 Hz, 1 H), 3.82 (t, J=4.4 Hz, 1 H), 6.71-6.77 (m, 2 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 7.04-7.25 (m, 2 H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.52-2.04 (m, 12H), 2.64 (dt, J=8.3 Hz, 16.8 Hz, 1H), 2.77 (dt, J=5.4 Hz, 17.1 Hz, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.78 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 (M⁺+1)

実施例255: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-(1,2,2-トリメチルプロピル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3) (57mg)、(2-アミノ-3,3-ジメチルブタン(51mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(8mg)、シン体(5mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.89 (s, 9H), 1.01-1.20 (m, 5H), 1.93-2.21 (m, 3H), 2.26-2.75 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 315 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.85 (s, 9H), 0.91-1.05 (m, 3H), 1.40-1.83 (m, 8H), 2.20-2.37 (m,

1 H), 2. 57-2. 75 (m, 1 H), 3. 38-3. 50 (m, 1 H), 6. 73 (s, 1 H), 6. 76 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 22 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 79 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 315 (M⁺+1)

実施例256 : N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[1-(1H-3-インド
リル)エチル]-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、トリプタミン (80mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (26mg)、シン体 (24 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 02-1. 25 (m, 4 H), 1. 85-1. 95 (m, 2 H), 2. 05-2. 17 (m, 2 H), 2. 44 (t t, J=3. 9 Hz, 10. 8 Hz, 1 H), 2. 86-2. 97 (m, 4 H), 3. 16 (t t, J=3. 6 Hz, 10. 8 Hz, 1 H), 6. 67-6. 73 (m, 2 H), 6. 98 (s, 1 H), 7. 05 (t, J=7. 8 Hz, 1 H), 7. 13 (t, J=8. 0 Hz, 1 H), 7. 20 (d, J=9. 8 Hz, 1 H), 7. 29 (t, J=8. 1 Hz, 1 H), 7. 56 (t, J=8. 0 Hz, 1 H), 7. 81 (s, 1 H), 8. 02 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 38-1. 52 (m, 2 H), 1. 53-1. 76 (m, 9 H), 2. 59 (t t, J=3. 9 Hz, 8. 3 Hz, 1 H), 2. 93 (s, 1 H), 3. 43-3. 51 (m, 1 H), 6. 65-6. 73 (m, 2 H), 6. 97 (s, 1 H), 7. 05 (t, J=8. 1 Hz,

1 H), 7.13 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

実施例257: N1-[2-(1H-5-イミダゾリル)エチル]-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、ヒスタミン塩酸塩 (92mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (1mg)、シン体 (2mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

実施例258: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[2-(3-チエニル)エチル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (23 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.05-1.28 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.46 (t t, J=3.6Hz, 10.5Hz, 1H), 2.90 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.16 (tt, J=3.7Hz, 10.7Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.77 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.86 (dd, J=3.4Hz, 5.1Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.42-1.54 (m, 2H), 1.58-1.78 (m, 6H), 2.64 (tt, J=3.9Hz, 8.0Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.99 (t, J=6.4Hz, 2H), (s, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.07 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)

実施例259: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、2-フェネチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (24mg) で

得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.02-1.25 (m, 4H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.45 (t t, J=3.7 Hz, 10.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.17 (tt, J=3.7 Hz, 10.5 Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.65 (m, 2H), 1.65-1.88 (m, 6H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 3.45-3.55 (m, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 7.07-7.19 (m, 6H), 7.74 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 (M⁺+1)

実施例260: N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体4) (60mg)、プロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5% トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (18mg)、シン体 (22 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.44-2.5

8 (m, 1H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 284 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 284 (M⁺+1)

実施例261: N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1,

4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体4) (60mg)、2-フルオロエチルアミン塩酸塩(50mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(18mg)、シン体(12mg)を得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.18-1.34 (m, 4H), 1.

9.5 - 2.05 (m, 2H), 2.16 - 2.30 (m, 2H), 2.45 - 2.60 (m, 1H), 2.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.45 (m, 1H), 4.07 - 4.21 (m, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 288 (M⁺+1)

(シジ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.78 (m, 4H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.69 (t, t, J = 3.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 284 (M⁺+1)

実施例262: N1-シクロプロビル-N4-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体4) (60mg)、シクロプロビルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (11mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : -0.16—0.09 (m, 2 H), -0.04—0.20 (m, 2 H), 0.75—0.93 (m, 4 H), 1.58—1.72 (m, 3 H), 1.75—1.85 (m, 2 H), 2.16—2.27 (m, 1 H), 2.87—3.03 (m, 1 H), 3.60—3.85 (m, 1 H), 6.29 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 282 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : -0.04—0.02 (m, 2 H), 0.07—0.13 (m, 2 H), 0.90—1.58 (m, 8 H), 1.68—1.78 (m, 1 H), 2.48 (tt, J=3.9 Hz, 7.8 Hz, 1 H), 3.28—3.40 (m, 1 H), 3.95—4.13 (m, 1 H), 6.39 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 282 (M⁺+1)

実施例263: N1-(5-イソキノリル)-N4-フェニルエチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体4) (60mg)、2-フェニルエチルアミン (61mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (24mg)、シン体 (11 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 15-1. 30 (m, 4H), 1. 92-2. 03 (m, 2H), 2. 12-2. 25 (m, 2H), 2. 45-2. 55 (m, 1H), 2. 76 (t, J=7. 1 Hz, 2H), 2. 88 (t, J=7. 1 Hz, 2H), 3. 29-3. 42 (m, 1H), 4. 05-4. 18 (m, 1H), 6. 69 (d, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 12-7. 26 (m, 6H), 7. 37 (d, J=7. 9 Hz, 1H), 7. 43 (t, J=6. 1 Hz, 1H), 8. 37 (d, J=6. 1 Hz, 1H), 9. 06 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 346 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 46-1. 58 (m, 2H), 1. 64-1. 74 (m, 4H), 1. 76-1. 86 (m, 2H), 2. 65 (tt, J=3. 7 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 2. 76 (tt, J=6. 8 Hz, 7. 3 Hz, 2H), 2. 86 (tt, J=6. 8 Hz, 7. 1 Hz, 2H), 3. 60-3. 70 (m, 1H), 4. 28-4. 42 (m, 1H), 6. 69 (d, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 10-7. 26 (m, 6H), 7. 37 (t, J=7. 9 Hz, 1H), 7. 46 (d, J=6. 1 Hz, 1H), 8. 38 (d, J=6. 1 Hz, 1H), 9. 07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 346 (M⁺+1)

実施例264: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-イソプロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、アンチ体 (21mg)、シン体 (14 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 (M⁺+1)

実施例265: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-イソブチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、イソブチルアミン (37mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (8mg)、シン体 (6mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1)

実施例266: N1-エチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサン (中間体3) (57mg)、エチルアミン (23mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10mg)、シン体 (10 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 (M⁺+1)

実施例267 : N1 - (1H-5-インダゾリル) -N4-ペンチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)(57mg)、アミルアミン(44mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体(10mg)、シン体(10mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1)

実施例268 : N1 - (1H-5-インダゾリル) -N4-ペンチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)(57mg)、N-フェニルエチレンジアミン(68mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体(51mg)、シン体(45mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 350 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 350 (M⁺+1)

実施例269 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-3-ビペリジル]アミン

3-ヒドロキシビペリジン(1g)および炭酸カリウム(2.76g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、そこへ1-ブロモ-4-メチルベンタン(1.65g)を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (2.01g) を無水ジメチルスルホキサイド (10.2ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.78g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体をクルードで1.52g得た。

この中間体(760mg)と5-アミノイソキノリン (473mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド(3.8ml)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール(3.8ml)と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を17.4mg、収率1.36%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.91 (dd, J=2.0, 6.6Hz, 6H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.73-1.78 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 4H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 6.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.5 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.45 (d, J=6.1Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 312 (M⁺+1)

実施例270 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-3-ピベリジル]アミン

前述した中間体(760mg)と5-アミノインダゾール (437mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド(3.8ml)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール(3.8ml)と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル 40ml を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロ

ロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 8.0 mg、収率 0.53% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.14-1.20 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1)

実施例271 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-ブロモ-4-メチルベンタン (603 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (766 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.8 ml) に溶解し、5-アミノインダゾール (445 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (79 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 200 mg、収率 13.3% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.15-1.26 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 5H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1), 299 (M⁺-1)

実施例272 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ビペリ

ジル]アミン

3-ヒドロキシビペリジン(1g)および炭酸カリウム(2.76g)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、そこへ1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン(1.91g)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン(1.78g)を無水ジメチルスルホキサイド(7.5ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(2.45g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(7.55ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体(800mg)と5-アミノインダゾール(403mg)を、チタニウムテトライソプロポキシド(3.2g)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(71mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル(40ml)を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を125mg、収率3.83%を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.56-1.58(m, 1H), 1.70-1.78(m, 5H), 2.09-2.21(m, 2H), 2.37-2.42(m, 5H), 2.70-2.80(m, 1H), 3.54-3.64(m, 1H), 6.81-6.85(m, 2H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.88(s, 1H).

質量分析値(ESI-MS, m/z) : 327(M⁺+1), 325(M⁺-1)

実施例273: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ビペリジル]アミン

前述した中間体(800mg)と5-アミノイソキノリン(433mg)を、チタニウムテトライソプロポキシド(3.2g)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(71mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル(40ml)を加えて希釈した

後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 263 mg、収率 1.56% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.60-1.83 (m, 8 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 3.75-3.84 (m, 1 H), 4.85-5.00 (m, 1 H), 6.76-6.78 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=6.1 Hz, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 338 (M⁺+1), 336 (M⁺-1)

実施例274: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソペンチル-3-ビペリジル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (775 mg) と5-アミノインダゾール (482 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 105 mg、収率 3.67% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.89-0.91 (m, 6 H), 1.35-1.41 (m, 3 H), 1.54-1.76 (m, 6 H), 2.32-2.37 (m, 3 H), 2.45-2.50 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m,

1 H) 6. 82 - 6. 97 (m, 2 H), 7. 28 - 7. 32 (m, 1 H), 7. 87 - 7. 88 (m, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 278 (M⁺+1)

実施例275 : N-(1-イソペニチル-3-ビペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

前述した中間体 (775 mg) と5-アミノイソキノリン (523 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 145 mg、収率 4.87 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0. 94 (dd, J=4. 6, 6. 6 Hz, 6 H), 1. 39 - 1. 45 (m, 2 H), 1. 51 - 1. 73 (m, 6 H), 2. 36 - 2. 70 (m, 5 H), 4. 21 (m, 1 H), 6. 94 - 6. 98 (m, 1 H), 7. 25 - 7. 27 (m, 1 H), 7. 38 - 7. 46 (m, 1 H), 7. 52 - 7. 58 (m, 1 H), 8. 44 - 8. 50 (m, 1 H), 9. 13 - 9. 18 (m, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 297 (M⁺+1)

実施例276 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ビペリジル]アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ 2, 4, 6-トリフルオロベンジルプロマイド (2.25 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (766 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.3 g) に溶解し、5-アミノイソキノリン (304 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (2.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム / メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 172 mg、収率 4.63 % で得た。
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.52 - 1.80 (m, 6H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 5.06 - 5.19 (m, 1H), 6.63 - 6.72 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H).
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 372 (M⁺+1), 370 (M⁺-1)
実施例277 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ビペリジル]アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ 1-クロロ-3-メチルブタン (1.07 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723 mg) と 5-アミノインダゾール (450 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.6 g) に溶解し室温で攪拌した。18 時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) を加え攪拌した。18 時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮

しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 162 mg、収率 5.66% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.86-0.92 (m, 6 H), 1.04-1.17 (m, 1 H), 1.37-1.65 (m, 7 H), 2.01-2.71 (m, 1 H), 2.12-2.19 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.50-2.66 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.84 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

実施例278: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ 1-クロロ-3-メチルブタン (1.07 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723 mg) と 5-アミノイソキノリン (487 mg) を、チタニウムテトライソプロボキシド (3.6 g) に溶解し室温で攪拌した。18 時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) を加え攪拌した。18 時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 138 mg、収率 4.64% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.91-0.98 (m, 6 H), 1.14-1.26 (m, 8 H), 2.06-2.25 (m, 2 H), 2.57-2.65 (m, 2 H), 3.77-3.85 (m, 1 H), 6.77 (d, J=7.

6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 298 (M⁺+1), 296 (M⁺-1)

実施例279: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソペンチル-4-ピペリジル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-4-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.25 g) をチタニウムテライソプロポキシド (6.25 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 200 mg、収率 16.4% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.38-1.63 (m, 5 H), 2.10-2.17 (m, 4 H), 2.35-2.39 (m, 2 H), 2.89-2.95 (m, 2 H), 3.26-3.36 (m, 1 H), 6.79-6.82 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

実施例280: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.00 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 627 mg、収率 43.8% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.84 (m, 6 H), 1.04-1.14 (m, 1 H), 1.40-1.61 (m, 4 H), 2.01-2.11 (m, 6 H), 2.81-2.86 (m, 2 H), 3.28-3.33 (m, 1 H), 6.80-6.82 (m, 2 H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

実施例281: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ヒペリジル]アミン

3-ヒドロキシヒペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (1.0 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルベンタン (1.21 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (1.0 g) と5-アミノインダゾール (575 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (5.0 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (128 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、

少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 376 mg、収率 12.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.03-0.93 (m, 6 H), 1.04-1.08 (m, 1 H), 1.19-1.42 (m, 4 H), 2.01-2.17 (m, 2 H), 2.37-2.60 (m, 3 H), 3.56-3.63 (m, 1 H), 6.82-6.84 (m, 2 H), 7.29 (d, J=9.5, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 (M⁺+1)

実施例282 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ビペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (130mg) および炭酸カリウム (659mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、そこへ 2, 4, 6-トリフルオロベンジルプロマイド (290mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275mg) を無水ジメチルスルホキサイド (1.73ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (290mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45g) に溶解し、5-アミノインダゾール (121mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (21mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 58 mg、収率 12.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.57-1.74 (m, 5 H), 2.45 (m, 3 H), 2.74-2.77 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m,

3 H) , 6. 61 - 6. 69 (m, 2 H) , 6. 80 - 6. 83 (m, 2 H) ,
7. 27 - 7. 30 (m, 1 H) , 7. 86 (s, 1 H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 (M⁺+1)

実施例283 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-4-ビペ
リジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (198mg) および炭酸カリウム (659mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、そこへ2, 4, 6-トリフルオロベンジルブロマイド (290mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275mg) を無水ジメチルスルホキサイド (1.73ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (292mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45g) に溶解し、5-アミノインダゾール (128mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (23mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を215mg、収率46.2%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 43 - 1. 62 (m, 2 H) , 2. 07 - 2. 11 (m, 2 H) , 2. 24 - 2. 30 (m, 2 H) , 2. 91 - 2. 94 (m, 2 H) , 3. 21 - 3. 29 (m, 1 H) , 6. 65 - 6. 72 (m, 2 H) , 6. 77 - 6. 81 (m, 2 H) , 7. 28 - 7. 30 (m, 1 H) , 7. 86 (s, 1 H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 (M⁺+1)

実施例284 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-メチル-4-ビペリジル)アミン

1-メチル-4-ビペリドン (300mg) をチタニウムテトライソプロポキ

シド(1.5 g)に溶解し、5-アミノインダゾール(282 mg)を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(50 mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を202 mg、収率41.4%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.47-1.57 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 230 (M⁺+1)

実施例285 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-3-ビペリジル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン(1.00 g)および炭酸カリウム(2.76 g)をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、そこへ3-ブロモプロパン(1.23 g)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン(1.78 g)を無水ジメチルスルホキサイド(7.5 ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(2.45 g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(200 mg)を、チタニウムテトライソブロボキシド(1.0 g)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(100 mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル(40 ml)を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を100 mg、収率3.87%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.90 (t, J=7.6 Hz, 3H),

1. 51 - 2. 07 (m, 4 H), 2. 07 - 2. 21 (m, 4 H), 2. 36 - 2. 40 (m, 2 H), 2. 96 - 2. 99 (m, 2 H), 3. 29 - 3. 36 (m, 1 H), 6. 75 - 6. 81 (m, 2 H), 7. 25 (d, J = 12. 0 Hz, 1 H), 7. 88 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 (M⁺+1)

実施例286: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ビペリジル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (1. 53 g) および炭酸カリウム (2. 76 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、そこへ1-プロモプロパン (1. 29 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1. 03 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5. 5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (971 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1. 3 g、収率50. 3%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0. 91 (t, J = 7. 3 Hz, 3 H), 1. 48 - 1. 59 (m, 4 H), 2. 10 - 2. 18 (m, 4 H), 2. 33 - 2. 37 (m, 2 H), 2. 92 - 2. 95 (m, 2 H), 3. 30 - 3. 36 (m, 1 H), 6. 78 - 6. 82 (m, 2 H), 7. 27 - 7. 29 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H), 7. 88 (d, J = 1. 0 Hz, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 (M⁺+1)

実施例287: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (1. 14 g) および炭酸カリウム (1. 38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ(プロモメチル)シクロプロパン (1 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを

加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体をチタニウムテトライソプロポキシド（4. 3 g）に溶解し、5-アミノインダゾール（600 mg）を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム（170 mg）を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル（40 ml）を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 338 mg、収率 16. 9 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0. 11-0. 13 (m, 2H), 0. 49-0. 57 (m, 2H), 0. 86-0. 93 (m, 1H), 1. 50-1. 59 (m, 2H), 2. 11-2. 22 (m, 4H), 2. 29-2. 31 (m, 2H), 3. 04-3. 07 (m, 2H), 3. 29-3. 35 (m, 1H), 6. 79-6. 82 (m, 2H), 7. 28-7. 31 (m, 1H), 7. 88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 (M⁺+1)

実施例288 : N-[1-(2-フルオロエチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物（1. 53 g）および炭酸カリウム（2. 76 g）を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-プロモ-2-フルオロエタン（1. 27 g）を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体（257 mg）をチタニウムテトライソプロポキシド（1. 2 g）に溶解し、5-アミノインダゾール（188 mg）を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム（33 mg）を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル（40 ml）を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにより精製し、表題化合物を 80 mg、収率 3.05% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.59 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.71 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 4.53 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.65 (t, J=4.9 Hz, 1H) 6.79-6.82 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 263 (M⁺+1)

実施例289 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)

アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-プロモ-3-フルオロエタン (705 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (510 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (464 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (66 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 710 mg、収率 51.4% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.46-1.55 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.51 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.90-2.92 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 1H), 4.46 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 (M⁺+1)

実施例290: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-プロモ-3, 3, 3-トリフルオロプロパン (884 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (430 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (234 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (83.6 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を160 mg、収率10.2%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.44-1.51 (m, 2 H), 2.05-2.17 (m, 4 H), 2.24-2.36 (m, 2 H), 2.59-2.62 (m, 2 H), 2.82-2.84 (m, 2 H), 3.27 (m, 1 H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

実施例291: N-[1-(4,4-ジメチルベンチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-プロモ-4, 4, 4-トリフルオロブタン (955 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (684 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.4 g)

に溶解し、5-アミノインダゾール（348mg）を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム（124mg）を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル（40ml）を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を522mg、収率38.3%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.45-1.52 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 6H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 (M⁺+1)

実施例292 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)

アミン

3-ヒドロキシピペリジン（718mg）および炭酸カリウム（1.96g）をアセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3-フルオロプロパン（1.0g）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン（1.78g）を無水ジメチルスルホキサイド（7.5ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（2.45g）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール（150mg）を、チタニウムテトラヨウ素プロポキシド（750mg）に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム（100mg）を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル（40ml）を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を522mg、収率38.3%で得た。

製し、表題化合物を 6.2 mg、収率 3.16% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.59 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.37-2.54 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.46 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.58 (t, J=6.1 Hz, 1H) 6.82-6.85 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 (M⁺+1)

実施例293 : N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ヒペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシヒペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ2-クロロ-4-フルオロベンジルプロマイド (2.23 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (317 mg) と5-アミノインダゾール (139 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (1.6 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 150 mg、収率 4.18% 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.56-1.74 (m, 5H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.94 (dt, J=2.7, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.

7, 8, 5 Hz, 2 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.86 (d, J=1.0 Hz, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 359 (M⁺+1)

実施例294：メチル 2-(3,4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]アセテート

3, 4-ジフルオロフェニル酢酸 (3.42 g) と炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへヨウ化メチル (2.82 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2.02 g) を四塩化炭素に溶解し、そこにN-プロモスクシンイミド (2.88 g) を加えた。18時間還流したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (1.60 g) と炭酸カリウム (1.73 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ3-ヒドロキシピペリジン (631 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2.02 g) を無水ジメチルスルホキサイドに溶解したのち、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (552 mg) と三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (758 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (763 mg) と5-アミノインダゾール (287 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.87 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (101 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 345 mg、収率 0.43 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.59-1.63 (m, 2 H), 1.

7.6 - 1.78 (m, 2H), 2.31 - 2.49 (m, 4H), 3.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H).
 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 399 (M⁺ - 1)

実施例295 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(2S)-2-メチルブチル]-3-ビペリジル}アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ (S) - (+) - 1-ブロモ-2-メチルブタン (1.51 g) のアセトニトリル溶液 (15.1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (939 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (4.7 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (0.94 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (134 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 253 mg、収率 8.8% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.89 (dd, J = 7.3, 13.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 1H), 1.37 - 1.79 (m, 6H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.12 - 2.19 (m, 2H), 2.52 - 2.69 (m, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.87

(s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 278 (M⁺+1)

実施例296: N-(1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-イソダゾリル)アミン

1-ベンジル 3-メチル 4-ピペリドン (152.7mg) と 5-アミノイソダゾール (100 mg), 酢酸 (0.02ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、酢酸 (5滴) を加えた後、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、95.3mg、収率65%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 45-1. 60 (m, 2 H), 2. 07-2. 15 (m, 2 H), 2. 18-2. 32 (m, 2 H), 2. 82-2. 92 (m, 2 H), 3. 30-3. 40 (m, 1 H), 3. 63 (s, 2 H), 6. 79-6. 84 (m, 2 H), 7. 31 (d, J=9. 8 Hz, 1 H), 7. 49 (d, J=7. 8 Hz, 1 H), 7. 68 (d, J=7. 1 Hz, 1 H), 7. 88 (s, 1 H), 8. 12 (d, J=6. 9 Hz, 1 H), 8. 23 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 320 (M⁺+1)

実施例297: N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライト (312.2mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (16.6mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.70-1.82 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.97 (2H, q, J=11.7Hz), 3.39 (1H, d, J=12.2Hz), 3.65 (1H, d, J=11.7Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.25-4.42 (2H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=8.1Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, t, J=8.1Hz), 8.37 (1H, d, J=6.8Hz), 8.66 (1H, d, J=6.8Hz), 9.49 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 (M⁺+1)

実施例298: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド (421.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン（210.5mg）にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、表題化合物（154mg）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 1.75-2.00 (2H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (3H, d, J=8.1Hz), 7.66-7.75 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=7.1Hz), 8.19 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

実施例299: N-(5-イソキノリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ビペリジル}アミン

3-ヒドロキシビペリジン（200mg）および炭酸カリウム（327.8mg）をジメチルホルムアミド（10ml）に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド（421.4mg）のアセトニトリル溶液（10ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.55ml）を無水ジメチルスルホキサイド（10ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（550.3mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン（210.5mg）にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化

ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、クロロホルム-メタノール】にて精製後、表題化合物(163mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 2.23-2.40 (m, 3H), 2.61-2.80 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 385 (M⁺+1)

実施例300: N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン(200mg)および炭酸カリウム(327.8mg)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、そこへ、3,4-ジフルオロベンジルプロマイド(448.4mg)のアセトニトリル溶液(1ml)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン(0.55ml)を無水ジメチルスルホキサイド(10ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(550.3mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール(210.5mg)にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧

留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (181mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.30-1.40 (1H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.18 (1H, t, J=7.0Hz), 2.63 (1H, m), 2.93 (1H, d, J=10.0Hz), 3.30-3.32 (1H, m), 3.48 (1H, q, J=8.0Hz), 6.85 (1H, d, J=1.5Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.07-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.1, 10.2Hz), 7.26 (1H, ddd, J=2.0, 8.1, 11.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=1.0Hz).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例301 : N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、3、4-ジフルオロベンジルクロライド (448.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチ

ル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (156 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.43-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 2.23-2.40 (m, 3H), 2.61-2.80 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 353 (M⁺+1)

実施例302: N-[1-[4-フルオロー-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル] -N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルクロライド (556.7 mg) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (161 mg)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 1. 80-1. 90 (1H, m), 1. 90-2. 05 (1H, m), 2. 05-2. 11 (2H, m), 3. 00-3. 10 (1H, m), 3. 10-3. 35 (1H, m), 3. 35-3. 50 (1H, m), 3. 60-3. 70 (1H, m), 4. 10-4. 20 (1H, m), 4. 51 (2H, q, J=13. 2 Hz), 7. 43 (1H, t, J=9. 3 Hz), 7. 49 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 70 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 93-7. 98 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=6. 3 Hz), 8. 33 (1H, d, J=0. 7 Hz).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 392 (M⁺+1)

実施例303 : N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327. 8 mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3、4-ジクロロベンジルクロライド (423.4mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (133mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 70-2. 20 (4H, m), 3.

0.0 - 3.20 (1H, m), 3.40 - 3.55 (1H, m), 3.40 - 3.55 (1H, m), 3.65 (1H, bs), 4.15 (1H, bs), 4.43 (2H, q, $J = 10.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 9.27\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 0.7\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 375 ($M^+ + 1$)

実施例304 : N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-イソダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10m1) に、4-クロロベンジルクロライド (318.3mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50m1) を無水ジメチルスルホキサイド (10m1) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m1) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (1.71 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.30 - 1.45 (1H, m), 1.59 - 1.70 (1H, m), 1.75 - 1.83 (1H, m), 1.94 - 1.97 (1H, m), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.24 (1H, t, $J = 9.3\text{ Hz}$), 2.71 (1H, d, $J = 10.7\text{ Hz}$), 3.00 (1H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 3.48 - 3.52 (1H, m), 3.56 (2H, q,

$J = 9.3\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 340 ($M^+ + 1$)

実施例305: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)-3-ピペリジル]

アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 mL) をのアセトニトリル溶液 (20 mL) に、ベンゼンスルホニルクロライド (382.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 mL) を無水ジメチルスルホキサイド (10 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (146.7 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.49-1.56 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 7.3, 11.2\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J = 3.7, 8.3\text{ Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J = 6.6, 10.7\text{ Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J = 3.7, 11.5\text{ Hz}$), 3.62 (1H, m), 6.84

(1H, dd, J=2. 2, 8. 8Hz), 6. 89 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 53 (2H, t, J=7. 1Hz), 7. 61 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 76 (2H, d, J=7. 1Hz), 7. 91 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 358 (M⁺+1)

実施例306 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-3-ビペリジル}アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0. 33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20ml) に、p-トルエンスルホニルクロライド (423. 3mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0. 55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (212 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1. 40-1. 44 (1H, m), 1. 60-1. 70 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 61 (1H, dd, J=7. 1, 11. 5Hz), 2. 80 (1H, t, J=8. 5Hz), 3. 12 (1H, dd, J=7. 1, 8. 5Hz), 3. 43 (1H, d, J=11.

5 Hz), 3.54 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 6.78 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 370 (M⁺+1)

実施例307: N-{1-[4-クロロフェニル]スルホニル-3-ピペリジル}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20ml) に、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド (423.3 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (216.2 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.40-1.51 (1H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 1.89-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.64 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.84 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.18-3.25 (1H, m), 3.52 (1H, d, J

= 11. 0 Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 83 (1H, s), 7. 15–7. 25 (2H, m), 7. 30 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 70–7. 80 (2H, m), 7. 89 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M⁺+1)

実施例308 N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル)-3-ピペリジル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0. 33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロライド (532 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (181.2 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 40–1. 44 (1H, m), 1. 60–1. 70 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 61 (1H, dd, J=7. 1, 11. 5 Hz), 2. 80 (1H, t, J=8. 5 Hz), 3. 12 (1H, dd, J=7. 1, 8. 5 Hz), 3. 43 (1H, d, J=11. 5 Hz), 3. 54 (1H, m), 6. 75 (1H, dd, J=2. 0 Hz, 8.

5 Hz), 6.78 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 (M⁺+1)

実施例309：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)テトラハイドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、ベンゼンスルホニルクロライド (0.2 ml) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (225.0 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.75 - 1.82 (1H, m), 2.00 - 2.09 (1H, m), 3.15 - 3.27 (2H, m), 3.30 - 3.38 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 5.6, 10.5 Hz), 3.85 - 3.88 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 3.

9 Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, s). 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺+1)

実施例310 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]テトラハイドロ-1H-3-ピロリル}アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、p-トルエンスルホニルクロライド (308.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (125.9 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.85 - 1.91 (1H, m), 2.11 - 2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J = 3.2, 10.7 Hz), 3.31 - 3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 5.6, 10.5 Hz), 3.96 - 4.02 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.32 (2H, d, J

= 10. 5 Hz), 7. 71 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 88 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 355 (M⁺+1)

実施例311：N-{1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]テトラハイドロ-1H-3-ピロリル}-N-(1H-5-インダゾイル)アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0. 33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-クロロベンゼンスルホニルクロライド (341. 6 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0. 45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450. 5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193. 9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (143. 2 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 85-1. 91 (1H, m), 2. 11-2. 21 (1H, m), 2. 46 (3H, s), 3. 27 (1H, dd, J = 3. 2, 10. 7 Hz), 3. 31-3. 44 (2H, m), 3. 52 (1H, dd, J = 5. 6, 10. 5 Hz), 3. 96-4. 02 (1H, m), 6. 60 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 8 Hz), 6. 65 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 30 (1H, d, J = 10. 7 Hz), 7. 32 (2H, d,

$J = 10.5\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 378 ($M^+ + 1$)

実施例312: N-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10m1) に、2,6-ジクロロベンジルクロライド (425.1mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50m1) を無水ジメチルスルホキサイド (10m1) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m1) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (254.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 1.70-1.82 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 3.35 (1H, dt, $J = 2.9, 12.2\text{ Hz}$), 3.44 (1H, t, $J = 11.2\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J = 12.2\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 4.00-4.10 (1H, m), 4.69 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 1.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J = 0.7\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 375 (M⁺+1)

実施例313: N-[1-(2, 5-ジクロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10m1) に、2、5-ジクロロベンジルクロライド (52 1.8mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50m1) を無水ジメチルスルホキサイド (10m1) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1m1) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (243.8 mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 375 (M⁺+1)

実施例314: N-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10m1) に、2、4-ジクロロベンジルプロマイド (52 1.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50m1) を無水ジメチルスルホキサイド (10m1) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (192.0 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) : 1. 70-1. 80 (1H, m), 1. 80-1. 90 (1H, m), 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 10-3. 50 (3H, m), 3. 61 (1H, d, J=10. 5 Hz), 4. 00-4. 10 (1H, m), 4. 51 (2H, s), 7. 35 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8 Hz), 7. 41 (1H, dd, J=2. 0, 8. 3 Hz), 7. 51 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 63 (1H, dd, J=4. 9, 9. 0 Hz), 7. 72 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 21 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 375 (M⁺+1)

実施例315 : N-[1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10ml) に、2、6-ジフルオロベンジルクロライド (353.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロ

ポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (237.5 mg)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 1. 45 - 1. 52 (1H, m), 1. 80 - 1. 90 (1H, m), 1. 95 - 2. 05 (2H, m), 2. 80 - 3. 00 (1H, m), 3. 00 - 3. 05 (1H, m), 3. 38 - 3. 40 (1H, m), 3. 50 - 3. 55 (1H, m), 3. 70 - 3. 75 (1H, m), 4. 40 (2H, s), 6. 96 (1H, dd, J = 2. 0, 7. 3 Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 07 (1H, t, J = 8. 1 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 1. 0, 9. 8 Hz), 7. 48 - 7. 55 (1H, m), 7. 89 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 (M⁺ + 1)

実施例316 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-プロピニル)-4-ビペリジル]アミン

プロパルギルプロマイド (0.19 mL)、4-ビペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロボキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (170.6 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 55 (2H, dq, J = 3. 7, 10. 5 Hz), 2. 13 (2H, d, J = 12. 2 Hz), 2. 26 (1H, t,

$J = 2.5\text{ Hz}$), 2.41 (2H, dt, $J = 2.5, 10.5\text{ Hz}$), 2.89 (2H, d, $J = 12.2\text{ Hz}$), 3.28–3.35 (1H, m), 3.34 (2H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) 6.79 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 254 ($M^+ + 1$)

実施例317: N-(1-ブチル-3-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

n-ブチルプロマイド (0.23 mL)、4-ビペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトfiltrationしたのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトfiltrationしたのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (99.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.85 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.25 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.43 (4H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 2.03 (2H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 2.08 (2H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 2.29 (2H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.85 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 3.15–3.30 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3\text{ Hz}$), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 272 ($M^+ + 1$)

実施例318: N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ビペリジル)アミン

n-プロピルプロマイド (0.2 mL)、4-ビペリドン1水和物 (300 mg)

および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロボキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (101.3 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0. 85 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 47 (2H, q, J=7. 6Hz), 1. 57 (2H, dq, J=4. 2, 10. 7Hz), 1. 92 (1H, s), 2. 05-2. 18 (4H, m), 2. 28 (2H, t, J=7. 8Hz), 2. 87 (2H, d, J=12. 2Hz), 3. 38-3. 50 (1H, m), 4. 19 (1H, d, J=5. 4Hz), 6. 71 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 22 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 37 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 46 (1H, d, J=6. 1Hz), 8. 39 (1H, d, J=5. 9Hz), 9. 07 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 269 (M⁺+1)

実施例319: N-(1-イソブチル-4-ビペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

1-ブロモ 2-メチルプロパン (0.23 mg)、4-ビペリドン1水和物 (30 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロボキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去

した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (150.3 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0. 84 (6H, d, J=6. 6 Hz), 1. 56 (2H, dq, J=3. 2, 10. 5 Hz), 1. 68-1. 77 (1 H, m), 2. 06 (4H, d, J=7. 3 Hz), 2. 09 (2H, d, J=10. 7 Hz), 2. 79 (2H, d, J=11. 9 Hz), 3. 38-3. 45 (1H, m), 6. 70 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 21 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 37 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 45 (1H, d, J=5. 9 Hz), 8. 38 (1H, d, J=5. 9 Hz), 9. 07 (1 H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 283 (M⁺+1)

実施例320 : N-[1-(2-エチルブチル)-4-ビペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

1-ブロモ-2-エチルブタン (0.3 ml)、4-ビペリドン 1 水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208mg) にチタニウムイソプロボキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (203.8 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0. 86 (6H, t, J=7. 3 Hz), 1. 2-1. 4 (5H, m), 1. 60 (2H, q, J=13. 2 Hz), 2. 10 (3H, t, J=11. 7 Hz), 2. 15 (3H, d, J=7. 1 Hz), 2. 82 (2H, d, J=11. 7 Hz), 3. 18-3. 22 (1H, m), 4. 22 (1H, bs), 6. 70 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 21

(1H, d, J=8.3Hz), 7.37 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, d, J=5.9Hz), 8.38 (1H, d, J=5.9Hz), 9.07 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 311 (M⁺+1)

実施例321: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ビペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

(プロモメチル)シクロプロパン (0.21 ml)、4-ビペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (183.5 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.01 (2H, q, J=5.1Hz), 0.41 (1H, q, J=2.4Hz), 0.41 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz) 0.72-0.82 (1H, m), 1.59 (2H, dq, J=3.7, 10.2Hz), 2.06 (2H, dd, J=2.4, 10.9Hz), 2.16 (2H, d, J=11.5Hz), 2.21 (2H, d, J=6.6Hz), 2.97 (2H, d, J=11.9Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 4.13 (1H, bs). 6.60 (1H, d, J=7.3Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.39 (1H, d, J=5.9Hz), 8.31 (1H, d, J=5.9Hz) 8.99 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 281 (M⁺+1)

実施例322: N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ビペリジル]-N-(5-イソ

キノリル)アミン

1-ブロモ-3-フルオロプロパン (86mg)、4-ビペリドン1水和物 (300mg) および炭酸カリウム (539.8mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

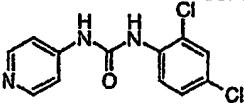
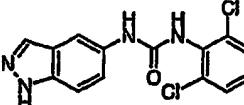
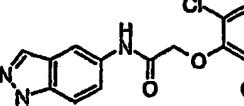
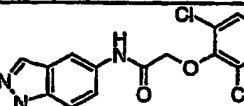
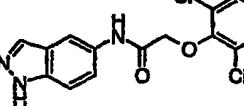
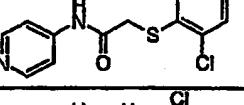
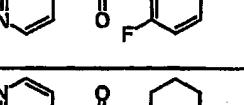
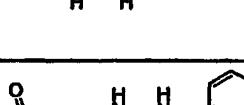
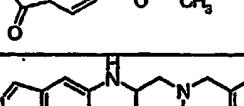
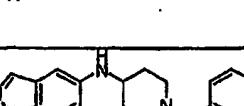
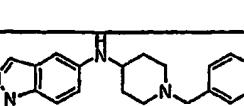
この中間体と5-アミノイソキノリン (225.3mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (210.9 mg)を得た。

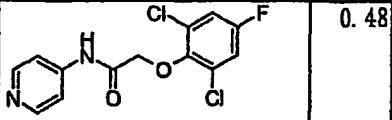
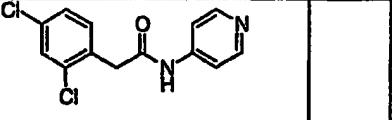
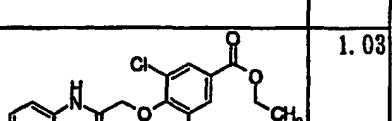
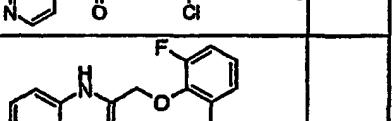
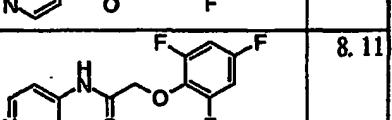
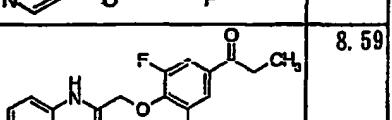
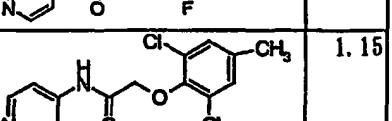
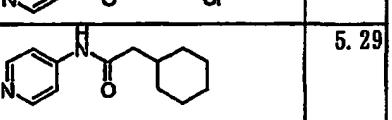
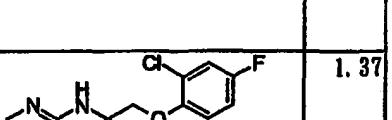
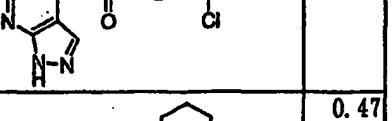
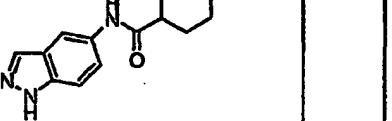
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 56 (2H, d, q, J=4. 2, 9. 8 Hz), 1. 82 (1H, d, q, J=1. 5, 7. 1 Hz), 1. 88 (1H, d, q, J=1. 5, 7, 1 Hz), 2. 10 (2H, d, J=11. 2 Hz), 2. 45 (2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 48-2. 55 (1H, m), 2. 85 (2H, d, J=11. 7 Hz), 3. 43 (1H, s), 4. 22 (1H, s), 4. 39 (1H, t, J=6. 1 Hz), 4. 50 (1H, t, J=5. 9 Hz), 6. 69 (1H, d, J=7. 56 Hz), 7. 21 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 36 (1H, t, J=8. 1 Hz), 7. 46 (1H, d, J=5. 9 Hz), 8. 37 (1H, d, J=6. 1 Hz), 9. 1 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 (M⁺+1)

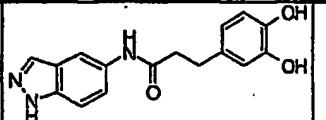
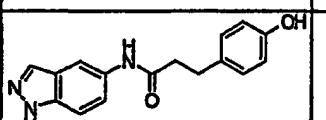
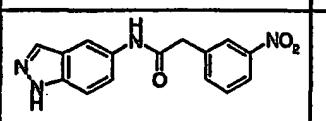
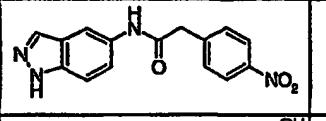
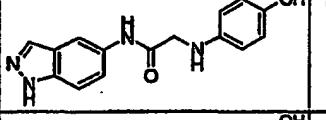
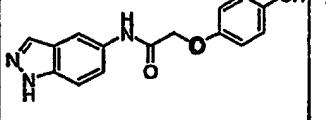
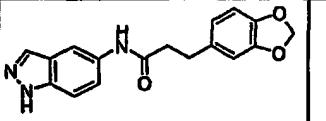
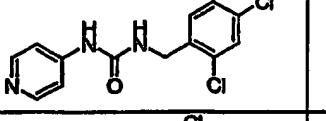
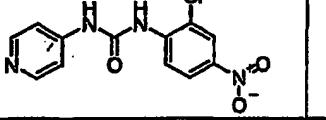
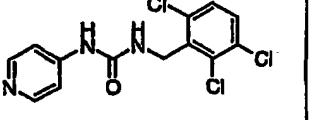
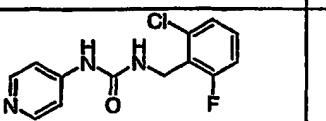
実施例に示される化合物の構造は下記に示される通りであった。

| 実施例 | 構造式 | IC50(μM) |
|-----|-----|----------|
| 1 | | 0.2 |
| 2 | | 2.21 |
| 3 | | 0.91 |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 7 | | 2.54 |
| 8 | | 2 |
| 9 | | 0.85 |
| 10 | | |
| 11 | | |

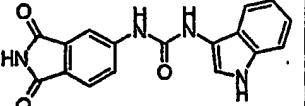
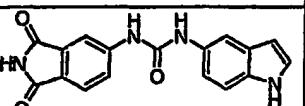
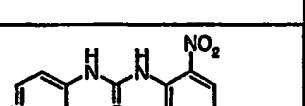
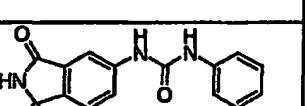
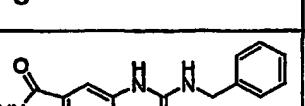
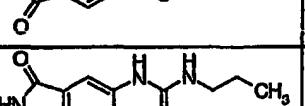
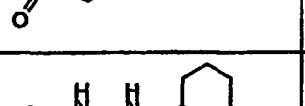
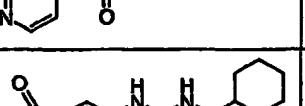
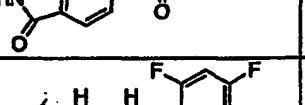
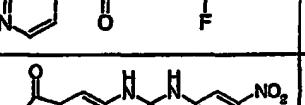
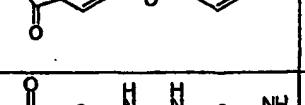
| | | |
|-----|---|-------|
| 1 2 |  | |
| 1 3 |  | 0.98 |
| 1 4 |  | 1.14 |
| 1 5 |  | 0.46 |
| 1 6 |  | |
| 1 7 |  | 9.6 |
| 1 8 |  | 2.87 |
| 1 9 |  | 7.26 |
| 2 0 |  | 0.11 |
| 2 1 |  | 0.02 |
| 2 2 |  | |
| 2 3 |  | 0.124 |

| | | |
|-----|---|------|
| 2 4 |  | 0.48 |
| 2 5 |  | |
| 2 6 |  | 1.03 |
| 2 7 |  | |
| 2 8 |  | 8.11 |
| 2 9 |  | 8.59 |
| 3 0 |  | 1.15 |
| 3 1 |  | 5.29 |
| 3 2 |  | 1.37 |
| 3 3 |  | 0.47 |
| 3 4 |  | 0.87 |

| | | |
|-----|--|-------|
| 3 5 | | 1.28 |
| 3 6 | | 0.6 |
| 3 7 | | 0.305 |
| 3 8 | | 0.107 |
| 3 9 | | 0.122 |
| 4 0 | | 0.231 |
| 4 1 | | 0.224 |
| 4 2 | | 0.605 |
| 4 3 | | 0.723 |
| 4 4 | | 0.394 |
| 4 5 | | 0.153 |

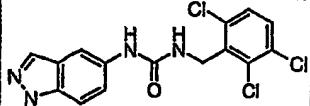
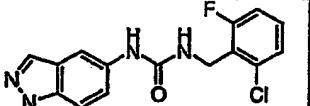
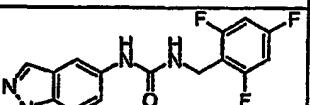
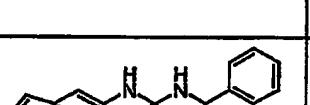
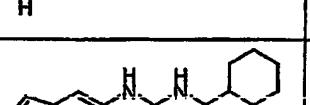
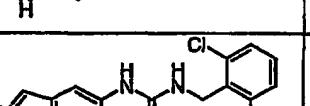
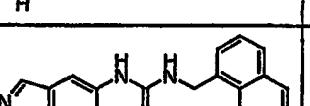
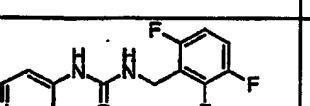
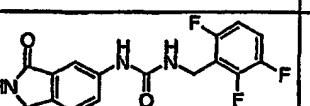
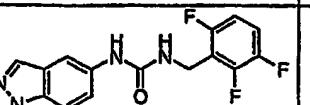
| | | |
|-----|---|--------|
| 4 6 |  | 0. 57 |
| 4 7 |  | 0. 735 |
| 4 8 |  | 0. 191 |
| 4 9 |  | 0. 513 |
| 5 0 |  | 0. 326 |
| 5 1 |  | 0. 459 |
| 5 2 |  | 0. 23 |
| 5 3 |  | 4. 14 |
| 5 4 |  | |
| 5 5 |  | 1. 04 |
| 5 6 |  | |

| | | |
|----|--|-------|
| 57 | | 1.11 |
| 58 | | 13.55 |
| 59 | | 7.27 |
| 60 | | 10.97 |
| 61 | | 6.95 |
| 62 | | |
| 63 | | 2.5 |
| 64 | | 2.19 |
| 65 | | 9 |
| 66 | | 6.57 |
| 67 | | 1.92 |
| 68 | | 0.11 |

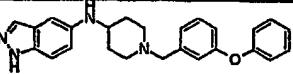
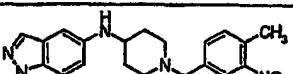
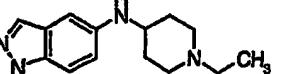
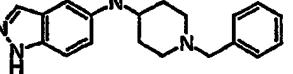
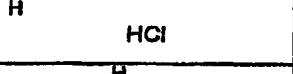
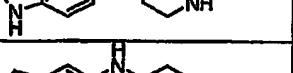
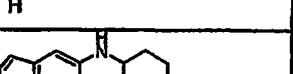
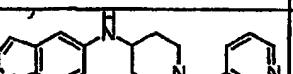
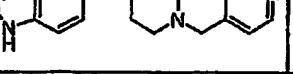
| | | |
|-----|---|-------|
| 6 9 |  | 2.27 |
| 7 0 |  | 0.4 |
| 7 1 |  | 3.12 |
| 7 2 |  | 0.9 |
| 7 3 |  | 0.41 |
| 7 4 |  | 8.3 |
| 7 5 |  | 6.03 |
| 7 6 |  | 1.69 |
| 7 7 |  | 4.07 |
| 7 8 |  | 10.41 |
| 7 9 |  | 8.57 |

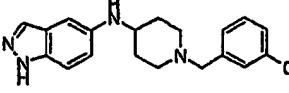
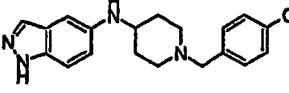
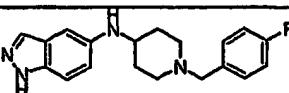
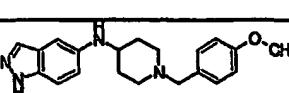
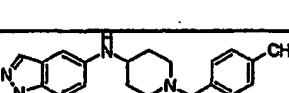
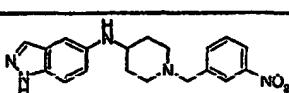
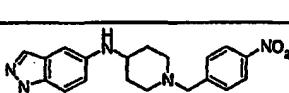
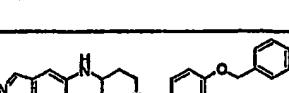
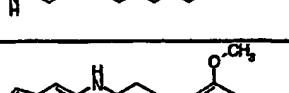
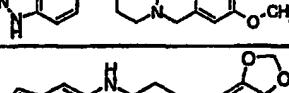
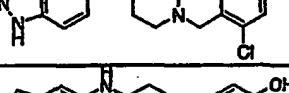
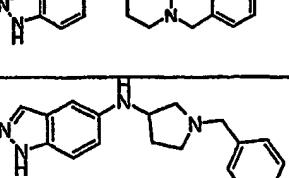
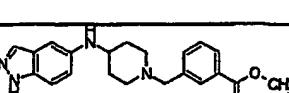
| | | |
|-----|--|-------|
| 8 0 | | 0.77 |
| 8 1 | | 0.054 |
| 8 2 | | 0.29 |
| 8 3 | | 0.06 |
| 8 4 | | 0.26 |
| 8 5 | | 0.18 |
| 8 6 | | 0.9 |
| 8 7 | | 0.18 |
| 8 8 | | 0.44 |
| 8 9 | | 0.3 |
| 9 0 | | 0.069 |

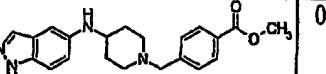
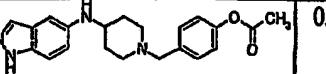
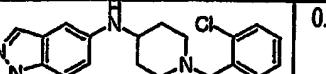
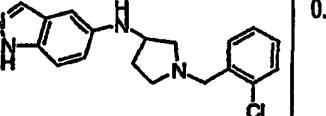
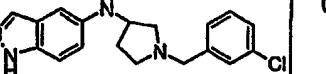
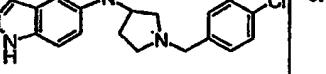
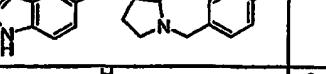
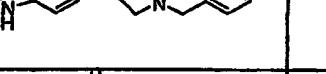
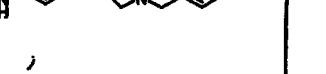
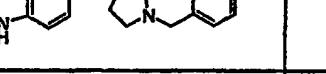
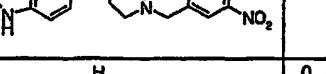
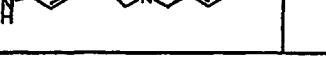
| | | |
|-------|--|-------|
| 9 1 | | 0.099 |
| 9 2 | | 10.2 |
| 9 3 | | 12.5 |
| 9 4 | | 7.2 |
| 9 5 | | 0.085 |
| 9 6 | | 0.23 |
| 9 7 | | 2.1 |
| 9 8 | | 0.41 |
| 9 9 | | 0.24 |
| 1 0 0 | | 0.22 |

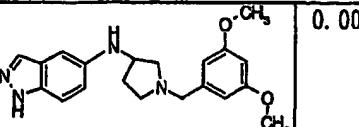
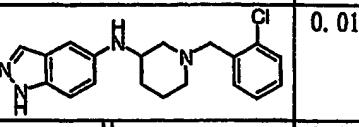
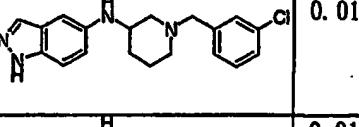
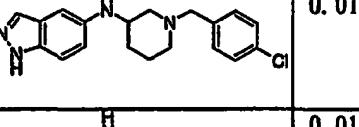
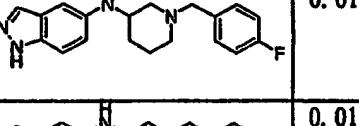
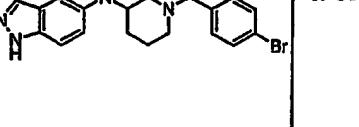
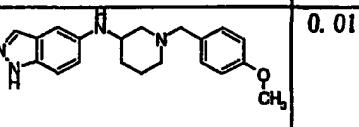
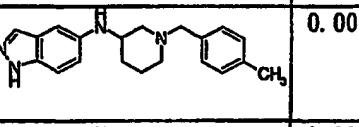
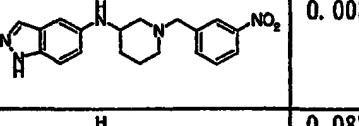
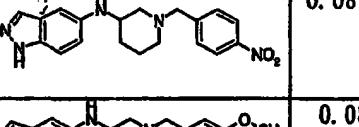
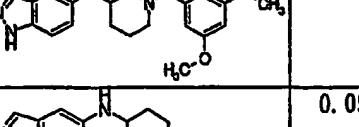
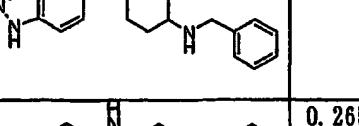
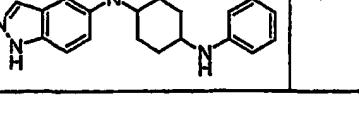
| | | |
|-----|---|-------|
| 101 |  | 1.8 |
| 102 |  | 0.079 |
| 103 |  | 0.26 |
| 104 |  | 0.24 |
| 105 |  | 0.39 |
| 106 |  | 1.4 |
| 107 |  | 0.47 |
| 108 |  | 3.8 |
| 109 |  | 0.161 |
| 110 |  | 0.195 |

| | | |
|-----|--|-------|
| 111 | | 1.77 |
| 112 | | 0.31 |
| 113 | | 0.492 |
| 114 | | 0.329 |
| 115 | | 0.372 |
| 116 | | 0.136 |
| 117 | | 0.317 |
| 118 | | 0.275 |
| 119 | | 0.383 |
| 120 | | 0.241 |
| 121 | | 0.513 |
| 122 | | 0.309 |

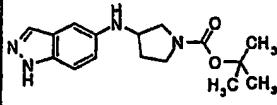
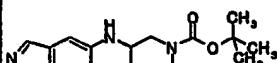
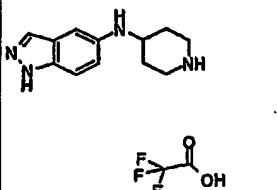
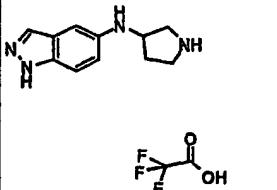
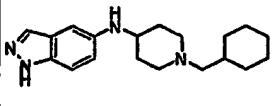
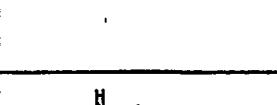
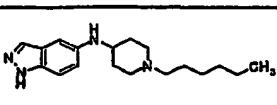
| | | |
|-----|---|-------|
| 123 |  | 0.22 |
| 124 |  | 0.238 |
| 125 |  | 0.747 |
| 126 |  | 0.239 |
| 127 |  | 0.951 |
| 128 |  | 0.287 |
| 129 |  | 0.67 |
| 130 |  | 0.457 |
| 131 |  | |
| 132 |  | 0.603 |
| 133 |  | 0.68 |
| 134 |  | 0.436 |

| | | |
|-----|---|-------|
| 135 |  | 0.285 |
| 136 |  | |
| 137 |  | 0.478 |
| 138 |  | 0.355 |
| 139 |  | 0.25 |
| 140 |  | 0.465 |
| 141 |  | 0.661 |
| 142 |  | 0.655 |
| 143 |  | 0.399 |
| 144 |  | 0.453 |
| 145 |  | 0.29 |
| 146 |  | 0.032 |
| 147 |  | 0.462 |

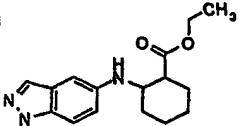
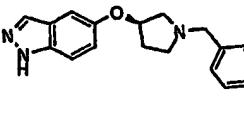
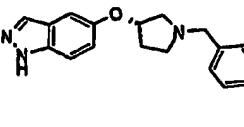
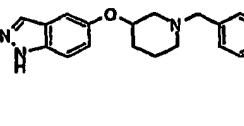
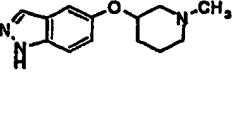
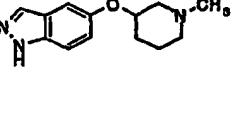
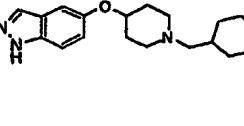
| | | |
|-----|---|-------|
| 148 |  | 0.166 |
| 149 |  | 0.204 |
| 150 |  | 0.821 |
| 151 |  | 0.045 |
| 152 |  | 0.02 |
| 153 |  | 0.024 |
| 154 |  | 0.084 |
| 155 |  | 0.024 |
| 156 |  | 0.002 |
| 157 |  | 0.022 |
| 158 |  | 0.005 |
| 159 |  | 0.012 |

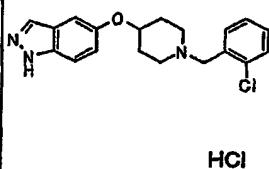
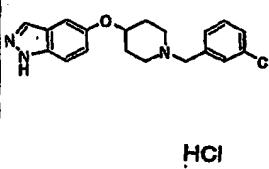
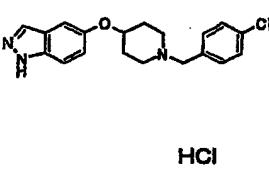
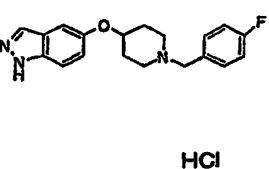
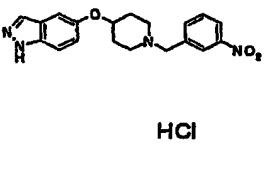
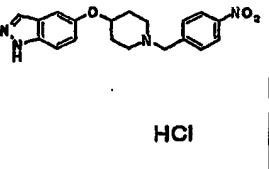
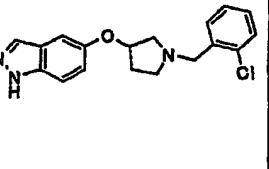
| | | |
|-----|---|-------|
| 160 |  | 0.001 |
| 161 |  | 0.013 |
| 162 |  | 0.019 |
| 163 |  | 0.011 |
| 164 |  | 0.016 |
| 165 |  | 0.011 |
| 166 |  | 0.016 |
| 167 |  | 0.009 |
| 168 |  | 0.003 |
| 169 |  | 0.087 |
| 170 |  | 0.08 |
| 171 |  | 0.09 |
| 172 |  | 0.265 |

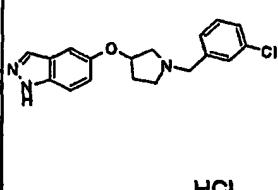
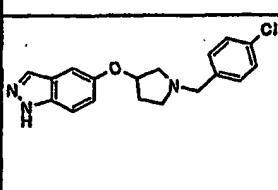
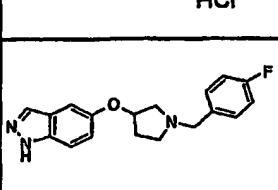
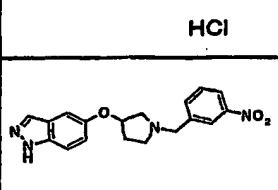
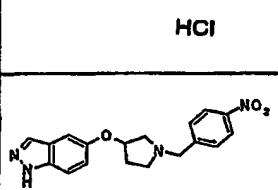
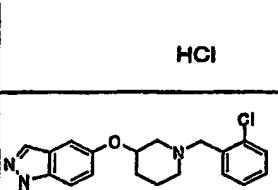
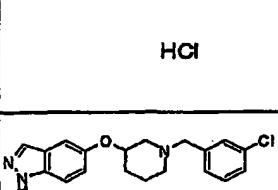
| | | |
|-----|--|------------|
| 173 | | 0.446 |
| 174 | | 0.163 |
| 175 | | 15.55 7 |
| 176 | | 0.004 |
| 177 | | |
| 178 | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 实施例179 | |  | | |
| 实施例180 | |  | | |
| 实施例181 | |  | | |
| 实施例182 | |  | | |
| 实施例183 | |  | | |
| 实施例184 | |  | | |
| 实施例185 | |  | | |

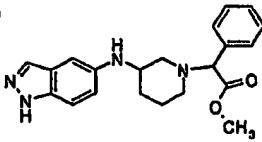
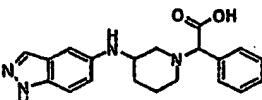
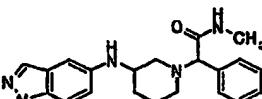
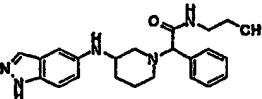
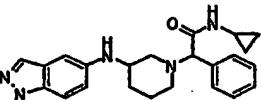
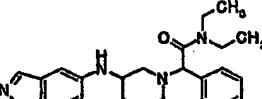
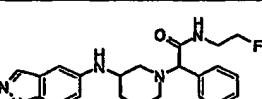
| | | | | |
|--------|--|--|--|--|
| | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(C)C</chem> | | |
| 実施例186 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(c3ccccc3)C</chem> | | |
| 実施例187 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)CC1CCCCC1</chem> | | |
| 実施例188 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(=O)N2CCN(CC2)CCc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例189 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(=O)N2Cc3ccccc3CN2C</chem> | | |
| 実施例190 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(=O)N2Cc3ccccc3CN2C</chem> | | |
| 実施例191 | | <chem>CN(CCCN1CCCNC1c2ccc3[nH]cn3c2)C(=O)OCOC</chem> | | |
| 実施例192 | | | | |

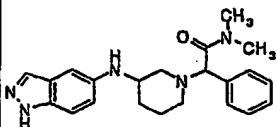
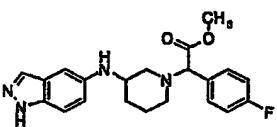
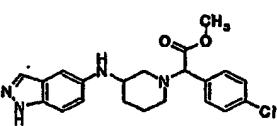
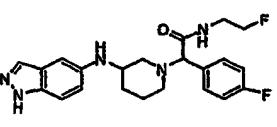
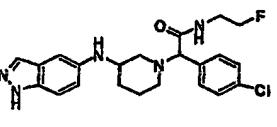
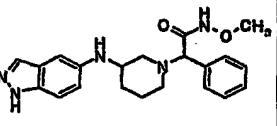
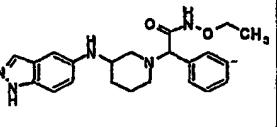
| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 实施例193 | |  | | |
| 实施例194 | |  | | |
| 实施例195 | |  | | |
| 实施例196 | |  | | |
| 实施例197 | |  | | |
| 实施例198 | |  | | |
| 实施例199 | |  | | |

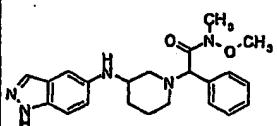
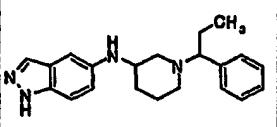
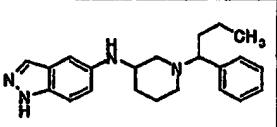
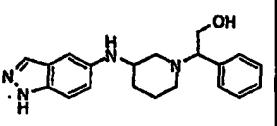
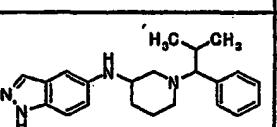
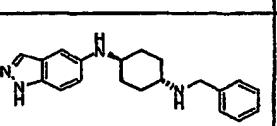
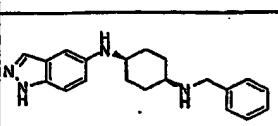
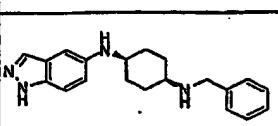
| | | | | |
|--------|--|--|--|--|
| | |  HCl | | |
| 実施例200 | |  HCl | | |
| 実施例201 | |  HCl | | |
| 実施例202 | |  HCl | | |
| 実施例203 | |  HCl | | |
| 実施例204 | |  HCl | | |
| 実施例205 | |  HCl | | |
| 実施例206 | |  HCl | | |

| | | | | |
|--------|---|-----|--|--|
| 実施例207 |  | HCl | | |
| 実施例208 |  | HCl | | |
| 実施例209 |  | HCl | | |
| 実施例210 |  | HCl | | |
| 実施例211 |  | HCl | | |
| 実施例212 |  | HCl | | |
| 実施例213 |  | HCl | | |

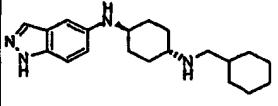
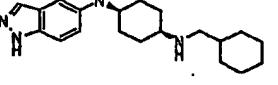
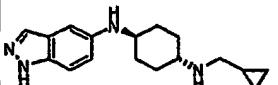
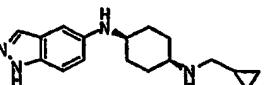
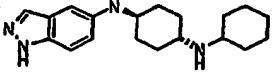
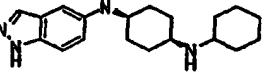
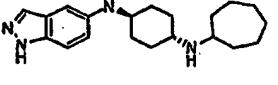
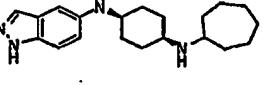
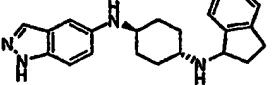
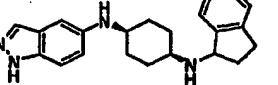
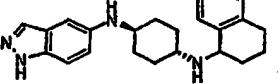
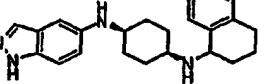
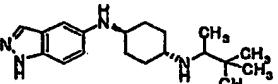
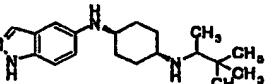
| | | | | |
|--------|--|------------|--|--|
| | | <p>HCl</p> | | |
| 実施例214 | | <p>HCl</p> | | |
| 実施例215 | | <p>HCl</p> | | |
| 実施例216 | | <p>HCl</p> | | |
| 実施例217 | | <p></p> | | |
| 実施例218 | | <p></p> | | |
| 実施例219 | | <p>HCl</p> | | |
| 実施例220 | | <p></p> | | |

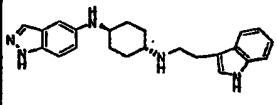
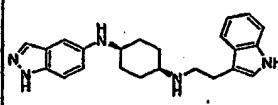
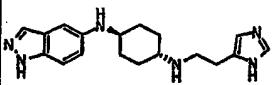
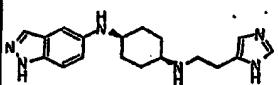
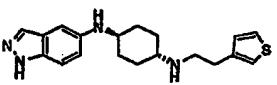
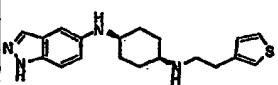
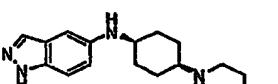
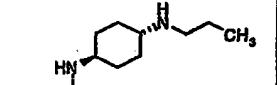
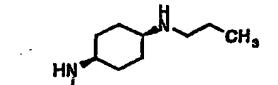
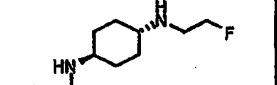
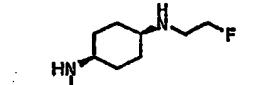
| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例221 | |  | | |
| 実施例222 | |  | | |
| 実施例223 | |  | | |
| 実施例224 | |  | | |
| 実施例225 | |  | | |
| 実施例226 | |  | | |
| 実施例227 | | | | |

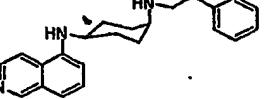
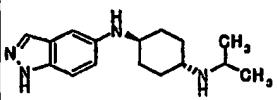
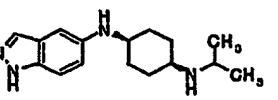
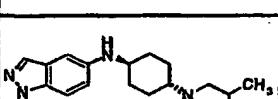
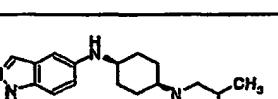
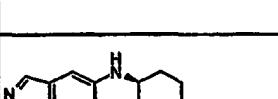
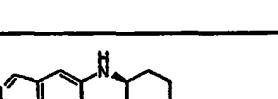
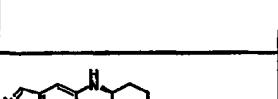
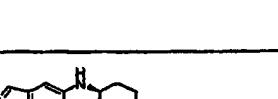
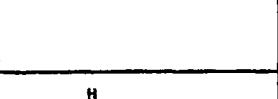
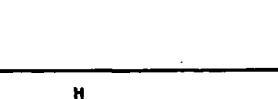
| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例228 | |  | | |
| 実施例229 | |  | | |
| 実施例230 | |  | | |
| 実施例231 | |  | | |
| 実施例232 | |  | | |
| 実施例233 | |  | | |
| 実施例234 | | | | |

| | | | | |
|--------|-----|--|----|--|
| | |  | | |
| 実施例235 | |  | | |
| 実施例236 | |  | | |
| 実施例237 | |  | | |
| 実施例238 | |  | | |
| 実施例239 | |  | | |
| 実施例240 | |  | シン | |
| 実施例241 | アンチ |  | シン | |

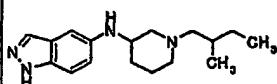
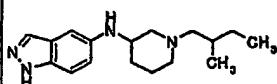
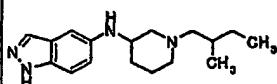
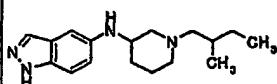
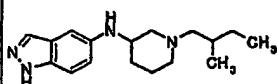
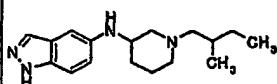
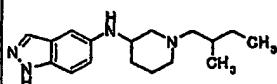
| | | | | |
|--------|-----|--|----|--|
| | | | | |
| 実施例242 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例243 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例244 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例245 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例246 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例247 | アンチ | | シン | |
| | | | | |
| 実施例248 | アンチ | | シン | |

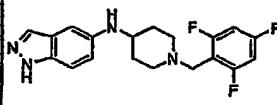
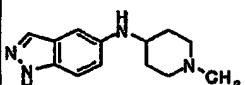
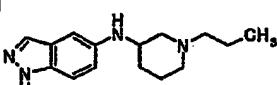
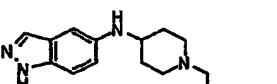
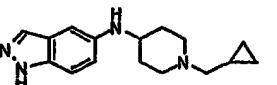
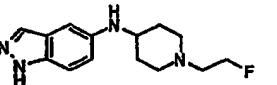
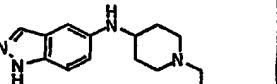
| | | | | |
|--------|-----|---|----|--|
| | |  | |  |
| 実施例249 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例250 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例251 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例252 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例253 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例254 | アンチ | | シン | |
| | |  | |  |
| 実施例255 | アンチ | | シン | |

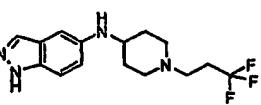
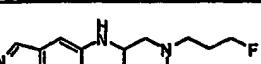
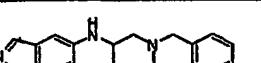
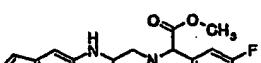
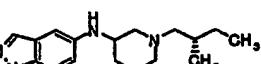
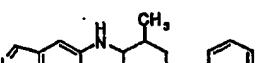
| | | | | |
|--------|-----|---|--|--|
| | |  | |  |
| 実施例256 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例257 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例258 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例259 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例260 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例261 | アンチ | | シン | |
| | |  |  | |
| 実施例262 | アンチ | | シン | |

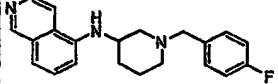
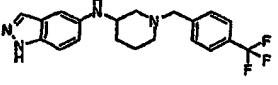
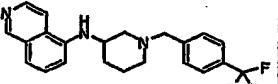
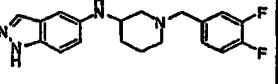
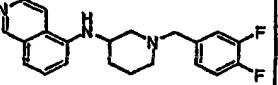
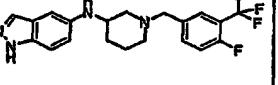
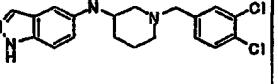
| | | | | |
|--------|-----|---|----|--|
| | |  | |  |
| 実施例263 | アンチ | | シン | |
| 実施例264 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例265 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例266 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例267 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例268 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例269 | |  | | |

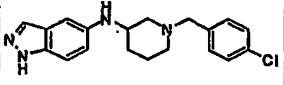
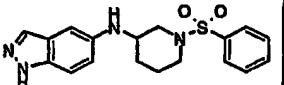
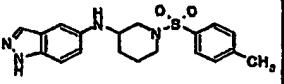
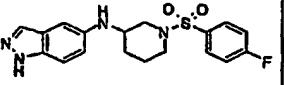
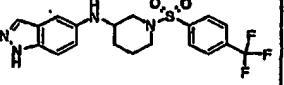
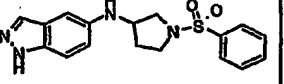
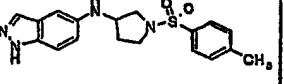
| | | | | |
|--------|--|--|--|--|
| | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例270 | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例271 | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例272 | | <chem>C[C@H](C(F)(F)F)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例273 | | <chem>C[C@H](C(F)(F)F)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例274 | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1c2ccccc2Nc3ccccc3</chem> | | |
| 実施例275 | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1Cc2cc(F)c(F)cc(F)c2</chem> | | |
| 実施例276 | | <chem>C[C@H](C)CCCN1CCC[C@H]1Cc2cc(F)c(F)cc(F)c2</chem> | | |

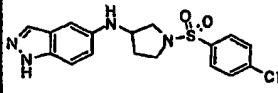
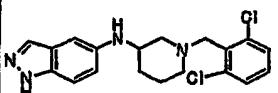
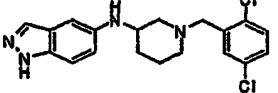
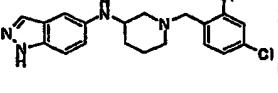
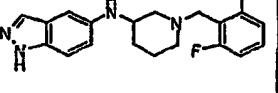
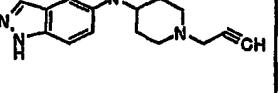
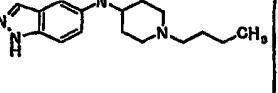
| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例277 | |  | | |
| 実施例278 | |  | | |
| 実施例279 | |  | | |
| 実施例280 | |  | | |
| 実施例281 | |  | | |
| 実施例282 | |  | | |

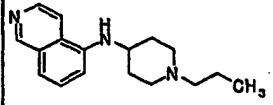
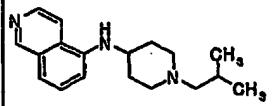
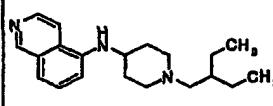
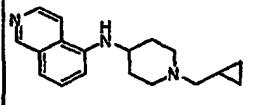
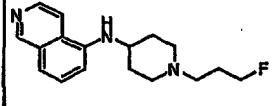
| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例283 | |  | | |
| 実施例284 | |  | | |
| 実施例285 | |  | | |
| 実施例286 | |  | | |
| 実施例287 | |  | | |
| 実施例288 | |  | | |
| 実施例289 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例290 | |  | | |
| 実施例291 | |  | | |
| 実施例292 | |  | | |
| 実施例293 | |  | | |
| 実施例294 | |  | | |
| 実施例295 | |  | | |
| 実施例296 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例297 | |  | | |
| 実施例298 | |  | | |
| 実施例299 | |  | | |
| 実施例300 | |  | | |
| 実施例301 | |  | | |
| 実施例302 | |  | | |
| 実施例303 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 实施例304 | |  | | |
| 实施例305 | |  | | |
| 实施例306 | |  | | |
| 实施例307 | |  | | |
| 实施例308 | |  | | |
| 实施例309 | |  | | |
| 实施例310 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 实施例311 | |  | | |
| 实施例312 | |  | | |
| 实施例313 | |  | | |
| 实施例314 | |  | | |
| 实施例315 | |  | | |
| 实施例316 | |  | | |
| 实施例317 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|---|--|--|
| | |  | | |
| 実施例318 | |  | | |
| 実施例319 | |  | | |
| 実施例320 | |  | | |
| 実施例321 | |  | | |
| 実施例322 | | | | |

薬理試験例1：Rhoキナーゼ阻害活性

遺伝子組換えRhoキナーゼは、特開平10-113187号の開示に従って、ウシRhoキナーゼ触媒領域とグルタチオンS-トランスフェラーゼとの融合蛋白質をコードするcDNAを組み込んだバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、昆虫細胞に生産させることにより調製した。そのRhoキナーゼとともに γ 位のリンが放射性同位元素でラベルされたATP ($\gamma^{32}\text{P}$ -ATP) を基質 (ribosomal S6 kinase substrate, S6 231-239) に添加することにより基質をリン酸化した。基質は放射性同位元素でラベルされる。

その後、基質を濾紙に吸着させ、リン酸溶液によりATPを洗い流した後に液体シンチレーションカウンタによりリン酸化された基質の量を測定した。

被験化合物の酵素阻害活性は、酵素反応をさせる前に被験サンプルを添加しておき基質のリン酸化量の抑制率を求め、50%抑制するときの濃度をIC₅₀値とした。

結果は前記化学構造式と共に示される通りであった。

薬理試験例2：白血球遊走阻害作用

マウス由来CCR2を高発現させたヒト由来組織球性リンパ腫 (U937/CCR2) を、被験化合物を添加した0.1%BSAを含むRPMI1640培地に懸濁し ($5 \times 10^6/\text{ml}$)、20分間インキュベートさせた。24穴プレートにMCP-1リガンド ($1\mu\text{M}$)、及び被験化合物を添加した薬液 (0.1%BSAを含むRPMI1640培地 DMSO 1%) を500uL加え、ケモタキセルをのせ上層に上記の細胞浮遊液 200uLを添加し、1時間、37°C、5%炭酸ガス下で遊走させた。粒子計数分析装置 (シスメックス CDA-500) にて下室に遊走した細胞数をカウントし、以下の式により遊走阻害率を算出した。
遊走阻害率 (%) = (1 - 被験化合物を添加した場合の遊走数 / 被験化合物未添加の場合の遊走数) × 100

結果は下記表に示される通りであった。

| 被験化合物 (実施例番号) | 遊走阻害率(%) ± 標準誤差 |
|----------------------|-----------------|
| 2 0 (3 μM) | 46.7 ± 19.4 |
| 2 0 (3 0 μM) | 95.4 ± 3.4 |
| 2 1 · HCl (3 μM) | 83.5 ± 3.3 |
| 2 1 · HCl (3 0 μM) | 99.1 ± 0.4 |
| 2 2 (3 μM) | 34.8 ± 12.4 |
| 2 2 (3 0 μM) | 92.9 ± 1.3 |
| 8 0 (3 μM) | 26.0 ± 4.7 |
| 8 0 (3 0 μM) | 65.1 ± 17.3 |
| 8 3 (3 μM) | 16.1 ± 9.6 |
| 8 3 (3 0 μM) | 92.5 ± 3.3 |
| 9 0 (3 0 μM) | 78.3 ± 3.2 |
| 9 5 (3 μM) | 17.1 ± 11.7 |
| 9 5 (3 0 μM) | 77.6 ± 6.4 |
| 1 0 2 (3 μM) | 6.8 ± 17.0 |
| 1 0 2 (3 0 μM) | 96.7 ± 1.0 |
| 1 2 6 (3 0 μM) | 49.1 ± 4.6 |
| 1 2 6 · HCl (3 μM) | 9.9 ± 14.2 |
| 1 2 6 · HCl (3 0 μM) | 41.6 ± 4.8 |
| 1 2 8 (3 μM) | 2.9 ± 12.3 |
| 1 2 8 (3 0 μM) | 45.9 ± 12.3 |
| 1 4 6 (3 μM) | 45.6 ± 9.5 |
| 1 4 6 (3 0 μM) | 93.9 ± 1.7 |
| 1 4 6 · HCl (3 μM) | 74.5 ± 1.7 |
| 1 4 6 · HCl (3 0 μM) | 97.9 ± 1.0 |
| 2 2 1 (0. 3 μM) | 90.8 ± 11.0 |
| 2 2 1 (0. 0 3 μM) | 27.5 ± 33.6 |
| 2 9 8 (0. 3 μM) | 15.7 ± 9.9 |

| | |
|---------------------|-----------|
| 300 (0. 3 μM) | 81.9±11.9 |
| 246 (0. 3 μM) | 41.9±15.4 |
| 243 (3 μM) | 82.8±7.1 |
| 227 (3 μM) | 100.3±0.5 |
| 259 (シン) (3 μM) | 85.3±8.5 |
| 293 (3 μM) | 93.5±9.9 |
| 281 (3 μM) | 100.1±8.2 |
| 294 (0. 3 μM) | 98.3±1.4 |
| 294 (0. 1 μM) | 87.4±6.4 |
| 282 (1 μM) | 29.9±4.1 |
| 260 (アンチ) (1 μM) | 77.4±14.4 |
| 262 (アンチ) (1 μM) | 82.5±6.69 |
| 262 (アンチ) (0. 3 μM) | 24.4±8.1 |
| 260 (シン) (1 μM) | 56.5±14.9 |
| 261 (シン) (1 μM) | 59.4±10.4 |
| 261 (シン) (0. 3 μM) | 24.2±3.9 |
| 262 (シン) (1 μM) | 69.9±15.1 |
| 320 (1 μM) | 82.9±7.0 |

薬理試験例3：S.D.ラットを用いた抗GBM腎炎モデルに対する蛋白尿改善作用

ラット由来GBM画分を家兔に免疫して得られた抗GBM抗体を、S.D.雄性ラット8週齢の尾静脈内に投与し腎炎を惹起させた。抗体投与直後と6時間後に実施例300を30mg/kg経口投与した。抗体投与直後から24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定し、蛋白尿改善作用を観察した。その結果を表に示す。

| 群 | 尿中蛋白量 (mg/kg/day) ± 標準誤差 |
|--------------------------|--------------------------|
| 対照群 | 794.2±113.2 |
| 実施例300 30mg/kg 経口1日2回投与群 | 437.1±95.9 |

薬理試験例4：WKYラットを用いた抗GBM腎炎モデルに対する蛋白尿改善作用

ラット由来GBM画分を家兔に免疫して得られた抗GBM抗体を、WKY雄性ラット9週齢に尾静脈内に投与し腎炎を惹起させた。抗体投与翌日から2週間、実施例300 30mg/kgを1日2回経口投与、実施例246を25mg/ml飲水投与した。抗体投与2週後の24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定し、蛋白尿改善作用を観察した。その結果を表に示す。

| 群 | 尿中蛋白量 (mg/kg/day) ± 標準誤差 |
|--------------------------|--------------------------|
| 対照群 | 840.4±82.2 |
| 実施例300 30mg/kg 経口1日2回投与群 | 602.2±47.3 |
| 実施例246 25mg/l 飲水投与群 | 220.2±17.7 |

薬理試験例5：血圧低下作用

高血圧自然発症ラット（SHR、日本チャールスリバー（株））の雄性11週齢～18週齢を使用し、化合物を強制経口投与したときの血圧低下作用を示す。方法は、化合物を精製水に溶かすか、あるいは5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、経口ゾンデを用いてSHRの胃内に強制的に投与した。SHRの収縮期血圧は非観血式血圧測定装置（BP-98A、ソフトロン（株））を用い、化合物投与直前および投与3～4時間後あるいは投与6～7時間後の収縮期血圧を測定した。以下の式により血圧低下率を算出した。

$$\text{血圧低下率 (\%)} = (\text{化合物投与前血圧} - \text{化合物投与後血圧}) / \text{化合物投与前血圧} \times 100$$

結果は下記表に示される通りであり、それぞれの化合物は30mg/kgを投与し、血圧低下率（%）はSHR 3～4匹の平均値と標準誤差を示す。

*は化合物投与6～7時間後に血圧を測定し、無印は化合物投与3～4時間後に血圧を測定した結果を示した。

| <u>披駿化合物</u> | <u>血圧低下率 (%)</u> |
|--------------|------------------|
| 実施例126 | 18.0±3.5 |
| 実施例127 | 20.4±3.0 |
| 実施例21 | 37.0±2.5 |
| 実施例164 | 35.0±4.7 |
| 実施例298 | 18.9±3.1 * |
| 実施例300 | 24.1±3.8 * |
| 実施例227 | 22.2±7.4 |
| 実施例243 (シン) | 20.4±5.2 |
| 実施例246 (シン) | 37.2±11.7 |
| 実施例247 (シン) | 43.3±1.2 |
| 実施例289 | 30.8±5.7 |
| 実施例248 (アンチ) | 18.8±8.0 |
| 実施例243 (シン) | 26.4±5.0 |
| 実施例287 | 24.4±6.8 |
| 実施例286 | 23.6±8.6 |
| 実施例290 | 17.2±2.9 |
| 実施例240 | 21.1±6.5 |
| 実施例261 (アンチ) | 47.3±3.6 |
| 実施例261 (シン) | 46.4±4.8 |
| 実施例260 (シン) | 19.6±10.5 |
| 実施例322 | 41.4±7.4 |
| 実施例318 | 22.7±5.1 |
| 実施例246 (アンチ) | 51.4±0.9 |
| 実施例273 | 30.4±7.3 |

請求の範囲

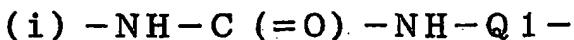
1. 式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



{上記式中、

H e t は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5~7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9~12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルカルボニルにより置換されていてもよい、

Xは、基(i)~(ix)からなる群から選択される基を表し、



(上記式中、

Q_1 は

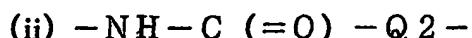
結合、

炭素数1~4のアルキレン、または

炭素数2~4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表す。)



(上記式中、

Q 2は

結合、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表す。)

(iii) -NH-C(=O)-Q3-Q4-Q5-

(上記式中、

Q 3は、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

を表し、

Q 4は、-O-、-NH-、または-S(=O)m-（mは0～2の整数を表す）を表し、

Q 5は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このア

ルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)
を表す。)

(iv) -N(-R¹) -Q6-Q7-

(上記式中、

R¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、

Q6は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q7は、

結合、

- (CH₂) n1 - CR^{2a}R^{2b} - (CH₂) n2 -

(式中、

n1 および n2 はそれぞれ0~3の整数を表し、

n2が2または3である場合の-(CH₂)n2-は、基中の-CH₂-CH₂-が-CH=CH-または-C≡C-を表していてもよく、

R^{2a}およびR^{2b}は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルキル(このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシリル基、

C₁₋₄アルコキシカルボニル、

シアノ基、

- (C=O) -N(-R^{2c}) (-R^{2d}) (R^{2c}およびR^{2d}は、同一または異なるいてもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により

置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロビル、またはベンジル(このフェニル部分は1または2のC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

フェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)

を表す)、

- (CH₂) p - NR³ - (pは0~2の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

- NH - (CH₂) q₁ - CR^{4a}R^{4b} - (CH₂) q₂ - (q₁およびq₂はそれぞれ0~2の整数を表し、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ、水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

ン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

– (C=O) – O – CR^{4a}R^{4b} – CH₂ – (R^{4a}およびR^{4b}は前記で定義された内容と同義である)、

– NH – (CH₂)_i – NH – (iは1~4の整数を表す)、または

– S (=O) _j – (jは0、1、または2を表す)

を表す。)

(v) – NH – Q 8 – Q 9 – Q 10 –

(上記式中、

Q 8は、

炭素数1~5のアルキレン、または

炭素数2~5のアルケニレン

を表し、

Q 9は、–O–、–NH–、または–S (=O) _r – (rは0~2の整数を表す)を表し、

Q 10は、

結合、

炭素数1~3のアルキレン、または

炭素数2~3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi) -O-Q11-Q12-

(上記式中、

Q11は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよい、

Q12は、

結合、

- (CH₂)_s - CHR⁶ - (sは0~2の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

- (CH₂)_t - NR⁶ - (tは0~2の整数を表し、R⁶は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

-NH- (CH₂)_u - CHR⁷ - (uは0または1の整数を表し、R⁷は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換され

ていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(vii) -Q 13-Q 14-

(上記式中、

Q 13は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q 14は、

結合、

- (CH₂) v-CHR⁸- (vは0~2の整数を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

- (CH₂) w-NR⁹- (wは0~2の整数を表し、R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)を表す)

ン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

$-\text{NH}- (\text{CH}_2)_x - \text{CHR}^{10} -$ (xは0または1の整数を表し、R¹⁰は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(viii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}15-(\text{CH}_2)_y-$

(上記式中、Q15は、5~7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、yは0~4の整数を表す)

(ix) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^1-\text{Q}16-(\text{CH}_2)_z-$

(上記式中、R¹は前記で定義された内容と同義であり、Q16は、5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、zは0~4の整数を表す)

Zは、

水素原子、

ハロゲン原子、

3~7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9~12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13~15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてよい）により置換されていてよい）

を表し、

但し、

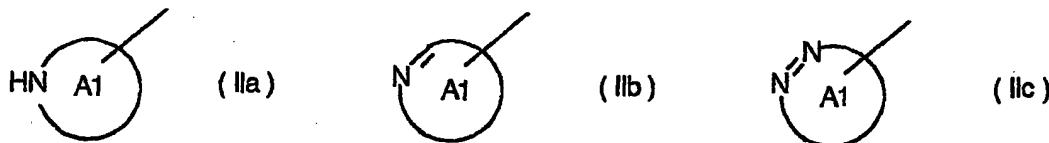
Xが基(i)（式中、Q1が結合を表す）を表し、かつZが2-エトキシカルボニルフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル、または4-ニトロフェニルを表す場合に、Hetが4-ピリジルを表すことなく、

Xが基(iv)（式中、R¹が水素原子を表し、Q6が下記式



(*が付された結合はQ7との結合を表す）を表し、Q7が—CH₂—CH₂—を表す）を表し、かつZが非置換フェニルを表す場合に、Hetが1-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-クロロ-3-ピリジニル、2-クロロ-5-ピリジニル、5-インドリル、5-インダゾリル、3-キノリニル、または2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルを表すことはない。}

2. Hetが表す単環性の複素環式基が、式(Ia)、式(Ib)、または式(Ic)を表す、請求項1に記載の化合物。

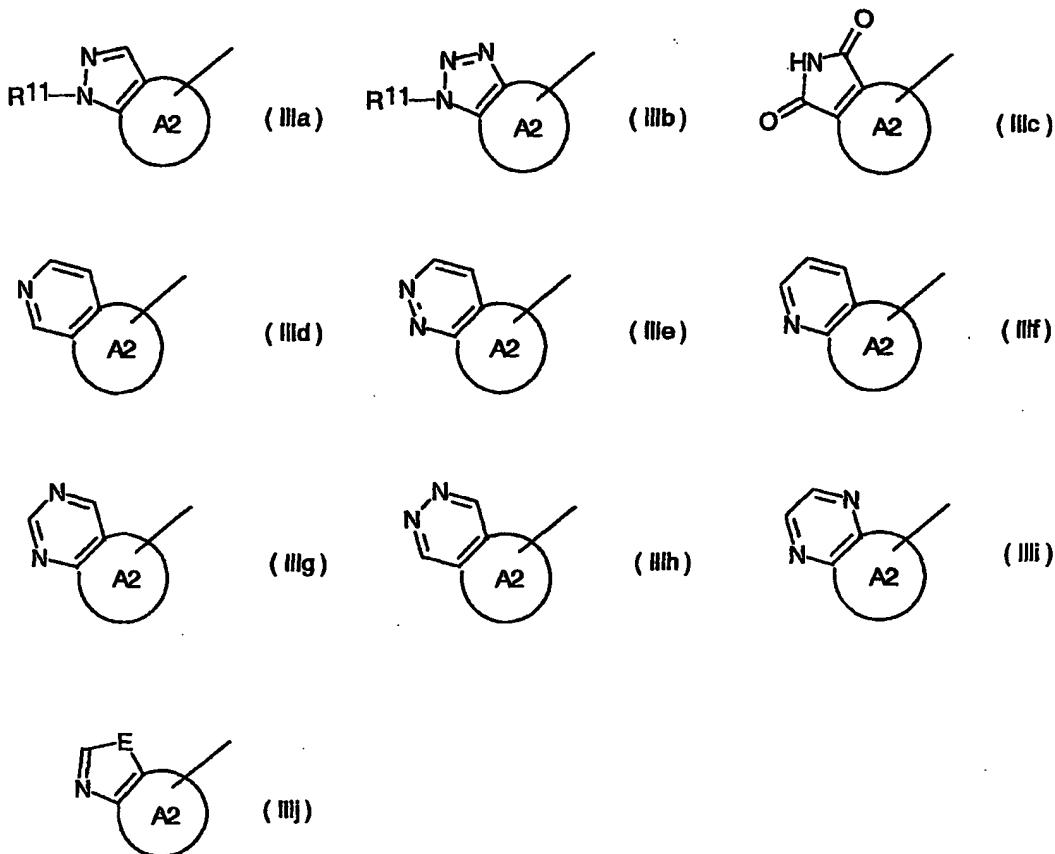


(上記式中、A 1は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基を表す。)

3. Het が表す単環性の複素環式基が、ピリジル、ピリミジル、イソキサツイル、イソチアツイル、1, 2, 3-オキサジアツイル、フラザニル、1, 2, 3-トリアツイル、1, 2, 4-トリアツイル、ピリダジル、ピロリニル、またはトリアジニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

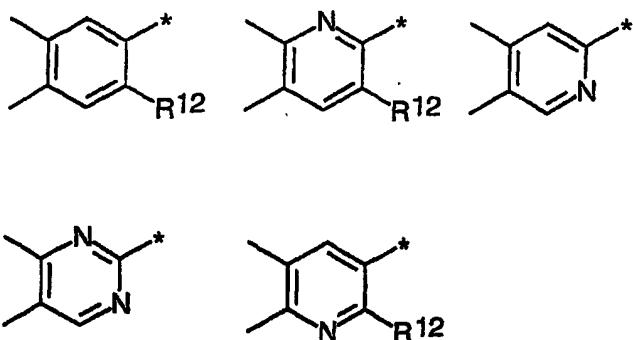
4. Het が表す二環性の複素環式基が、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、

または式 (IIIj) を表す、請求項 1 に記載の化合物。



(上記式中、A 2は、ハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル、あるいはハロゲン原子により置換されていてもよい 1 または 2 個の窒素原子を含有する不飽和の 6 員複素環を表し、R¹¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Eは-NH-、-O-、または-S-を表す。)

5. A 2部分が下記からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。



(R¹²は水素原子またはハロゲン原子を表し、*が付された結合は基Xとの結合を表し、残りの二つの結合は複素環式基との結合を表す。)

6. Het が表す二環性の複素環式基が、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ブレジニル、ナフチリジニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、またはベンゾオキサゾリニルである、請求項1または4に記載の化合物。

7. Xが、基(i)（式中、Q1は結合、炭素数1～3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）、請求項1に記載の化合物。

8. Xが、基(ii)（式中、Q2は結合、炭素数1～3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表す、請求項1に記載の化合物。

9. Xが、基(iii)（式中、Q3は、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q4は、-O-、-NH-、または-S(=O)m-（mは0～2の整数を表す）を表し、Q5は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン（Q5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。）を表す、請求項1に記載の化合物。

10. Xが、基(iv)（式中、R¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6は、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7は、結合、-(CH₂)_{n1}-CR²^aR^{2b}-、(CH₂)_{n2}-（n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は、水素原子、C₁₋₄アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す）、-(CH₂)_p-NR³-（pは0または1の整数を表し、R³は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）、または-NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-、(CH₂)_{q2}-（q1は0または1であり、q2は0であり、R^{4a}は水素原子を表し、R^{4b}は水素原子、C₁₋₄アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す）を表す、請求項1に記載の化合物。

11. Xが、基(iv)（式中、R¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、Q6は、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7は、結合、-(CH₂)_{n1}-CR²^aR^{2b}-、(CH₂)_{n2}-（式中、n1およびn2はそれぞれ0～3の整数を表し、R^{2a}は水素原子を表し、R^{2b}は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ基、-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})、(R^{2c}およびR^{2d}は、同一または異なるてもよく、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキ

シ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)p-NR^3-$ (pは0または1の整数を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)q_1-CR^{4a}R^{4b}-$ $(CH_2)q_2-$ (q_1 および q_2 はそれぞれ0~2の整数を表し、 R^{4a} は水素原子を表し、 R^{4b} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$ (R^{4a} は水素原子を表し、 R^{4b} は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)i-NH-$ (iは1~4の整数を表す)、または $-S(=O)j-$ (jは0、1、または2を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

12. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)p-NR^3-$ (pは0または1の整数を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)q_1-CR^{4a}R^{4b}-$ $(CH_2)q_2-$ (q_1 は0または1であり、 q_2 は0であり、 R^{4a} は水素原子であり、 R^{4b} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項10に記載の化合物。

13. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)n_1-CR^{2a}R^{2b}-$ $(CH_2)n_2-$ (n_1 は0または1の整数を表し、 n_2 は0であり、 R^{2a} は水素原子を表し、 R^{2b} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項10に記載の化合物。

14. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7

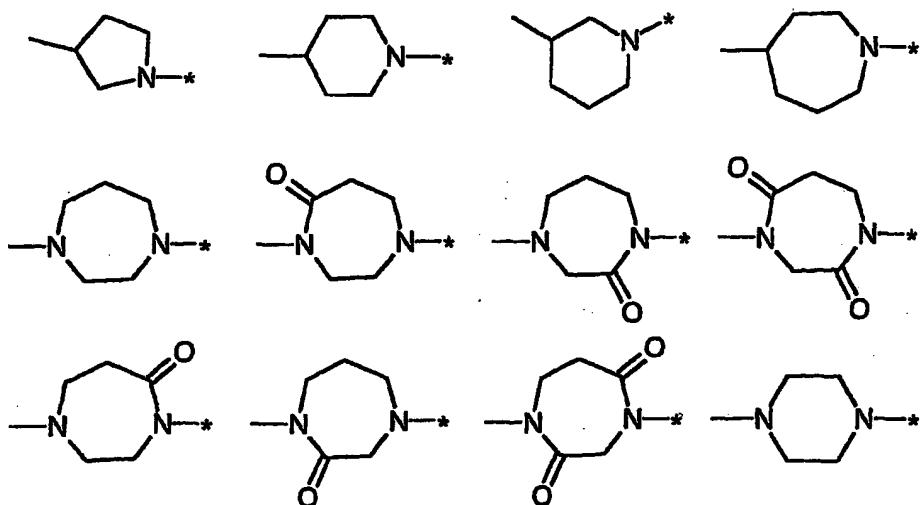
が、 $-\left(\text{CH}_2\right)_{n1}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\left(\text{CH}_2\right)_{n2}-$ (n_1 および n_2 が同一または異なるっていてもよく0~3の整数を表し、 R^{2a} が水素原子を表し、 R^{2b} が水素原子または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表す)を表す、請求項11に記載の化合物。

15. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-\left(\text{CH}_2\right)_{n1}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\left(\text{CH}_2\right)_{n2}-$ (n_1 および n_2 が0であり、 R^{2a} が水素原子を表し、 R^{2b} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-\left(\text{C}=\text{O}\right)-\text{N}\left(-\text{R}^{2c}\right)$ $\left(-\text{R}^{2d}\right)$ (R^{2c} および R^{2d} は請求項1で定義された内容と同義である)、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項11に記載の化合物。

16. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-\left(\text{CH}_2\right)_{n1}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\left(\text{CH}_2\right)_{n2}-$ (n_1 が0~3の整数を表し、 n_2 が0であり、 R^{2a} および R^{2b} がハロゲン原子を表す)を表す、請求項11に記載の化合物。

17. 基(iv)において、 R^1 が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-\text{NH}-\left(\text{CH}_2\right)_{q1}-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\left(\text{CH}_2\right)_{q2}-$ (q_1 および q_2 はそれぞれ0~2の整数を表し、 R^{4a} は水素原子を表し、 R^{4b} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項11に記載の化合物。

18. 基(iv)において、Q6が下記のいずれかの基を表す、請求項1および10~17のいずれか一項に記載の化合物。



(上記式中、*が付された結合はQ7との結合を表し、*が付されていない結合は基-N(-R¹)-との結合を表す。)

19. 基(iv)において、R¹が水素原子を表し、Q6が結合を表し、Q7が結合を表す、請求項10に記載の化合物。

20. Xが、基(v)（式中、Q8は、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9は、-O-、-NH-、または-S(=O)r-（rは0~2の整数を表す）を表し、Q10は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン（Q10が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C_{1~4}アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表す、請求項1に記載の化合物。

21. Xが、基(vi)（式中、Q11は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q12は、結合、-(CH₂)_s-CHR⁶-（sは0または1の整数を表し、R⁶は水素原子、C_{1~4}アルキルまたは置換されていても

よいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_t-NR^6-$ (t は0または1の整数を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$ (u は0または1の整数を表し、 R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物。

22. X が、基(vii)(式中、Q13は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q14は、結合、 $-(CH_2)_v-CHR^8-$ (v は0または1の整数を表し、 R^8 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_w-NR^9-$ (w は0または1の整数を表し、 R^9 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$ (x は0または1の整数を表し、 R^{10} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物。

23. X が、基(viii)(式中、Q15は、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、yは1または2を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

24. X が、基(ix)(式中、Q16は、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、zは1または2を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

25. Z が、

水素原子、

ハロゲン原子、

3~7員の飽和または不飽和の炭素環式基、

1個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含有する5~7員の飽和また

は不飽和の複素環式基、

9～10員の二環性の不飽和の炭素環式基、

1個の窒素原子および／または1または2個の酸素原子を含有する9～10員の不飽和の二環性複素環式基、または

13～15員の不飽和の三環性炭素環式基または複素環式基、

である、請求項1に記載の化合物。

26. Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレンル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）である、請求項25に記載の化合物。

27. Hetが請求項2に記載の式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが請求項4または5に記載の式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、

Xが、請求項7に記載の基(i)、請求項8に記載の基(ii)、請求項9に記載の基(iii)、請求項10～19のいずれか一項に記載の基(iv)、請求項20に記載の基(v)、請求項21に記載の基(vi)、請求項22に記載の基(vii)、請求項23に記載の基(viii)、または請求項24に記載の基(ix)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロビル、シクロヘキシリ、

フラニル、ピリジル、ビペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す、請求項1に記載の化合物。

28. Hetが、4-ピリジル、1, 3-ジオキシー-2, 3-ジヒドロー-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロー-1, 3-ジオキシー-2, 3-ジヒドロー-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルである、請求項27に記載の化合物。

29. 下記からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

- (20) N-[1-(4-プロモフェニル)エチル]-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロー-1H-5-イソインドリル)ウレア、
- (21) N-(1-ベンジル-3-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、
- (22) N-[1-(4-プロモベンジル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル)アミン、
- (23) N-(2, 6-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア、
- (24) N-(2-クロロー-6-フルオロベンジル)-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロー-1H-6-イソインドリル)ウレア、

- (90) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア
- (95) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア、
- (102) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア、
- (126) N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、
- (127) N-(1-ベンジル-4-ビペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン塩酸塩
- (128) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ビペリジル)アミン、
- (146) N-(1-ベンジルテトラハイドロー-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、
- (164) N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、
- (221) メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセテート
- (227) N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]-2-フェニルアセトアミド
- (240) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロビル)-3-ビペリジル]アミン
- (243) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン
- (246) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン
- (247) N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン
- (248) N1-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

- (259) N1 - (1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン
- (260) N1 - (5-イソキノリル)-N4-プロビル-1, 4-シクロヘキサンジアミン
- (261) N1 - (2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン
- (262) N1-シクロプロビル-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン
- (273) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-ビペリジル]アミン
- (281) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ビペリジル]アミン
- (282) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3-ビペリジル]アミン
- (286) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロビル-4-ビペリジル)アミン
- (287) N-[1-(シクロプロビルメチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン
- (289) N-[1-(3-フルオロプロビル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン
- (290) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロビル)-4-ビペリジル]アミン
- (293) N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン
- (294) メチル 2-(3, 4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ビペリジノ]アセテート
- (298) N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ビペリジル}アミン
- (300) N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-

-(1H-5-インダゾリル)アミン

(318) N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)
アミン

(320) N-[1-(2-エチルブチル)-4-ピペリジル]-N-(5-イ
ソキノリル)アミン

(322) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(5
-イソキノリル)アミン。

30. 請求項1~29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

31. 式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、Rhôキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物。

Het-X-Z (Ia)

{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5~7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9~12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基(i)~(ix)からなる群から選択される基を表し、

(i) -NH-C(=O)-NH-Q1-

(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数1~4のアルキレン、または

炭素数2~4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフ

エニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表す。）

(ii) -NH-C(=O)-Q2-

(上記式中、

Q2は

結合、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表す。）

(iii) -NH-C(=O)-Q3-Q4-Q5-

(上記式中、

Q3は、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン
を表し、

Q 4は、-O-、-NH-、または-S(=O)m-(mは0～2の整数を表す)を表し、

Q 5は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv) -N(-R¹) -Q 6-Q 7-

(上記式中、

R¹は水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルを表し、

Q 6は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7は、

結合、

- (CH₂) n 1 - CR^{2a}R^{2b} - (CH₂) n 2 -

(式中、

n 1 およびn 2はそれぞれ0～3の整数を表し、

n 2が2または3である場合の $-(CH_2)_n$ 2-は、基中の $-CH_2-CH_2-$ が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表してもよく、

R^{2a} および R^{2b} は、同一または異なっていてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

C_{1-6} アルキル（このアルキルは水酸基により置換されていてもよい）、

カルボキシル基、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$- (C=O) - N (-R^{2a}) (-R^{2d})$ (R^{2a} および R^{2d} は、同一または異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい）、シクロプロピル、またはベンジル（このフェニル部分は1または2の C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

フェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）

を表す）、

$- (CH_2)^p - NR^3 -$ (p は0~2の整数を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により

置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

$-NH-(CH_2)_q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q2-$ (q_1 および q_2 はそれぞれ0~2の整数を表し、 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ、水素原子、 C_{1-4} アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

$-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$ (R^{4a} および R^{4b} は前記で定義された内容と同義である)、

$-NH-(CH_2)_i-NH-$ (i は1~4の整数を表す)、または

$-S(=O)j-$ (j は0、1、または2を表す)

を表す。)

(v) $-NH-Q8-Q9-Q10-$

(上記式中、

$Q8$ は、

炭素数1~5のアルキレン、または

炭素数2~5のアルケニレン

を表し、

$Q9$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)r-$ (r は0~2の整数を表す)を表し、

$Q10$ は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表す。)

(vi) -O-Q11-Q12-

(上記式中、

Q11は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q12は、

結合、

- (CH₂)_s - CHR^b - (sは0～2の整数を表し、R^bは水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

- (CH₂)_t - N R^b - (tは0～2の整数を表し、R^bは水素原子、C₁₋₄ア

ルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

$-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$ （uは0または1の整数を表し、R⁷は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

を表す。）

(vii) -Q 1 3 - Q 1 4 -

(上記式中、

Q 1 3 は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、

Q 1 4 は、

結合、

$-(CH_2)_v-CHR^8-$ （vは0～2の整数を表し、R⁸は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）を表す）、または

てもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

- (CH₂)^w-NR⁹- (wは0~2の整数を表し、R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

-NH- (CH₂)^x-CHR¹⁰- (xは0または1の整数を表し、R¹⁰は水素原子、C₁₋₄アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(viii) -C(=O)-Q15-(CH₂)^y-

(上記式中、Q15は、5~7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、yは0~4の整数を表す)

(ix) -C(=O)-NR¹-Q16-(CH₂)^z-

(上記式中、R¹は前記で定義された内容と同義であり、Q₁ 6は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよい、zは0～4の整数を表す)

Zは、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい)

を表す】

32. Rhöキナーゼにより媒介される疾患が、高血圧症、喘息（例えば、気管支喘息）、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症からなる群から選択される、請求項31に記載の医薬組成物。

33. 請求項31に記載の式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rhôキナーゼにより媒介される疾患の治療方法。

34. Rhôキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項31に記載の式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04, A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06, C07C275/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04, A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06, C07C275/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------------|
| X | WO, 98/06433, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.), 19 February, 1998 (19.02.98), Full text, & AU, 9737851, A1 & BR, 9711154, A & CN, 1233188, A & EP, 956865, A1 & NO, 9900622, A | 1-32, 34 |
| X | WO, 92/12961, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.), 06 August, 1992 (06.08.92), example, & US, 5935978, A & ZA, 9200547, A & AU, 9211881, A & EP, 569414, A1 & JP, 6-504782, A & NO, 9302701, A & ZA, 9305448, A & FI, 9500375, A & US, 5679696, A & US, 5698711, A & US, 5840724, A & US, 6096768, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/07075, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP.), 16 March, 1995 (16.03.95), example, (RN=5221-44-3) & US, 5508306, A & US, 5403847, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "B" earlier document but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
19 April, 2001 (19.04.01)Date of mailing of the international search report
01 May, 2001 (01.05.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|---------------------------------|
| | & CA, 2148839, A & ZA, 9308510, A & AU, 9476848, A & US, 5780485, A | |
| EX | WO, 01/015677, A1 (ALCON LABORATORIES. INC.), 08 March, 2001 (08.03.01), example, (RN=162401-32-3) (Family: none) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | US, 5955496, A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 21 September, 1999 (21.09.99), example, (RN=148806-83-1) & US, 6150415, A | 1-3, 7, 25-28, 30-32, 34 |
| PX | WO, 00/048998, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 24 August, 2000 (24.08.00), example, (RN=208261-57-8, etc.) (Family: none) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| PX | WO, 00/026208, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 11 May, 2000 (11.05.00), example, (RN=266995-21-5, etc.) & BR, 9906719, A & EP, 1045845, A1 & NO, 2000003439, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/64423, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 16 December, 1999 (16.12.99), example, (RN=252029-12-2, etc.) & AU, 9942776, A & EP, 1086106, A1 & US, 6169090, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/38867, A1 (SUNTORY LIMITED), 05 August, 1999 (05.08.99), example, (RN=233763-84-3, etc.) & AU, 9921856, A & EP, 978516, A1 | 1-6, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/37640, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 29 July, 1999 (29.07.99), example, (RN=185400-39-9) & AU, 9919835, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | JP, 11-139969, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 25 May, 1999 (25.05.99), example, (RN=195312-57-3) (Family: none) | 1-3, 7, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/21836, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 06 May, 1999 (06.05.99), example, (RN=223698-52-0, etc.) & EP, 1025087, A1 | 1, 4, 6, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/16768, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 08 April, 1999 (08.04.99), example, (RN=22297-34-9) & AU, 9892811, A & EP, 1029860, A1 | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/00357, A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS), 07 January, 1999 (07.01.99), example, (RN=218135-64-9, etc.) & US, 6093742, A & AU, 9883776, A & EP, 993441, A1 | 1-7, 24-28, 30-32, 34 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--------------------------------|
| X | WO, 98/22455, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 28 May, 1998 (28.05.98), example, (RN=208043-33-8, etc.) & AU, 9749676, A & EP, 934613, A1 | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | JP, 10-147585, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 02 June, 1998 (02.06.98), example, (RN=185405-62-3, etc.) (Family: none) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 98/09961, A1 (PFIZER INC.), 12 March, 1998 (12.03.98), example, (RN=204256-11-1, etc.) & AU, 9737813, A & EP, 931075, A1 & BR, 9712005, A & CN, 1234031, A & JP, 2000-502724, A & NO, 9901048, A | 1-6, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/49399, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 31 December, 1997 (31.12.97), example, (RN=201532-51-6) & EP, 907362, A1 | 1-3, 7, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/48697, A1 (REGAN JOHN ROBINSON), 24 December, 1997 (24.12.97), example, (RN=201285-12-3, 201285-59-8, etc.) & CA, 2258728, A & AU, 9731026, A & ZA, 9705446, A & EP, 934307, A1 & JP, 2000-509719, A | 1-3, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/44337, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97), example, (RN=192380-73-7, etc.) & WO, 97/20833, A1 & AU, 9729060, A & EP, 901482, A1 & BR, 9709113, A & JP, 2000-510848, A & NO, 9805375, A | 1-4, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/44036, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97), example, (RN=199871-47-1, 199871-78-8, etc.) & AU, 9729058, A & US, 5804588, A & CN, 1219131, A & BR, 9709015, A & EP, 952832, A1 & JP, 2000-510865, A & NO, 9805376, A | 1-4, 6, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/20833, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 12 June, 1997 (12.06.97), example, (RN=192380-72-6, etc.) & CA, 2238376, A & AU, 9710386, A & US, 5773467, A & EP, 873331, A1 & CN, 1208411, A & BR, 9611897, A & JP, 2000-501411, A & EP, 901482, A1 & WO, 97/44337, A1 & AU, 9729060, A & CN, 1219171, A & US, 5925636, A & BR, 9709113, A & US, 5972936, A & JP, 2000-510848, A & NO, 9802570, A & NO, 9805375, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/03967, A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITED), 06 February, 1997 (06.02.97), example, (RN=144036-24-8) & AU, 9665268, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--------------------------------|
| X | WO, 96/04266, A2 (ASTA MEDICA AG), 15 February, 1996 (15.02.96), example, (RN=176204-46-9) & DE, 19511916, A & CA, 2195850, A & AU, 9531626, A & EP, 775131, A2 & JP, 10-503501, A & ZA, 9506382, A & IL, 114795, A & NO, 9700412, A & FI, 9701334, A & US, 5965582, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/20578, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.), 03 August, 1995 (03.08.95), example, (RN=144035-93-8, etc.) & AU, 9514631, A & ZA, 9500639, A & EP, 741707, A1 & JP, 9-509654, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/04045, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.), 09 February, 1995 (09.02.95), example, (RN=166741-50-0, etc.) & CA, 2160928, A & AU, 9472670, A & ZA, 9405609, A & EP, 711282, A1 & JP, 9-501155, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 91/17748, A1 (HOESCH A.-G.), 28 November, 1991 (28.11.91), example, (RN=139442-42-5) & CA, 2083179, A & AU, 9065468, A & EP, 527736, A1 & BR, 9008022, A & JP, 5-506425, A & HU, 64314, A & JP, 11-322700, A & JP, 11-343285, A & CN, 1056684, A & IL, 98163, A & ZA, 9103762, A & US, 5494911, A & NO, 9204433, A & AU, 9457992, A & FI, 9501697, A & US, 5532259, A | 1, 4-6, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 88/08424, A1 (UPJOHN CO.), 03 November, 1988 (03.11.88), example, (RN=122003-40-1) & CA, 1338012, A & EP, 293078, A1 & AU, 8817098, A & EP, 358676, A1 & JP, 2-503198, A & EP, 487510, A1 & US, 5120843, A & DK, 8905335, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | EP, 277791, A1 (FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.), 10 August, 1988 (10.08.88), example, (RN=117484-18-1, etc.) & US, 4826837, A & IL, 85221, A & FI, 8800376, A & FI, 8800376, A & AU, 8810908, A & DK, 8800484, A & ZA, 8800686, A & SU, 1563592, A & HU, 56551, A & CA, 1309407, A & JP, 63-225363, A | 1-3, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | EP, 168005, A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL COL., LTD.), 15 January, 1986 (15.01.86), example, (RN=102671-35-2, etc.) & ZA, 8503658, A & CA, 1270828, A & ZA, 8504638, A & US, 4694004, A & CA, 1256434, A & DK, 8503000, A & ES, 544963, A & JP, 61-44864, A & ES, 552537, A & ES, 552536, A | 1-3, 7, 25-28, 30-32, 34 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------|
| X | GB, 2009155, A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTION SAKTIESELSKAB), 13 June, 1979 (13.06.79), example, (RN=71070-96-7, etc.) & DE, 2847792, A & US, 4293549, A & AT, 7807732, A & CA, 1120929, A & FI, 7803327, A & ZA, 7806175, A & CH, 645354, A & SU, 828967, A & BE, 871807, A & DK, 7804933, A & SE, 7811457, A & NL, 7811035, A & AU, 7841376, A & FR, 2407930, A & JP, 63-48873, B & ES, 474900, A | 1,6,7, 25-28,30-32,34 |
| X | US, 4022900, A (MARION LABORATORIES), 10 May, 1977 (10.05.77), example, (RN=37481-27-9, etc.) & US, 3674791, A & BE, 763149, A | 1,4-6,8,25-28, 30-32,34 |
| X | WO, 96/37473, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH), 28 November, 1996 (28.11.96), example, (RN=168086-47-3, etc.) & AU, 9526165, A | 1,4,6,10-19 |
| X | WO, 96/24586, A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 15 August, 1996 (15.08.96), example, (RN=181258-50-4) & DE, 19504367, A & CA, 2212336, A & AU, 9647886, A & EP, 808306, A1 & JP, 11-504618, A & US, 5786731, A | 1-3,10-19 |
| X | EP, 656353, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 07 June, 1995 (07.06.95), example, (RN=169815-43-4, etc.) & CA, 2133620, A & ZA, 9408305, A & AU, 9477419, A & JP, 7-188174, A & US, 5596002, A & CN, 1106389, A & BR, 9501222, A & CN, 1245168, A | 1-4,6,10-19, 25-27,30 |
| X | WO, 95/07891, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH), 23 March, 1995 (23.03.95), example, (RN=164720-77-8, etc.) & DE, 4331179, A & AU, 9476152, A & EP, 719256, A1 & CN, 1130901, A & BR, 9407541, A & JP, 9-502446, A & US, 5723450, A & ZA, 9407040, A | 1-3,10-19, 25-28,30 |
| X | WO, 94/21613, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH), 29 September, 1994 (29.09.94), example, (RN=159228-43-0) & DE, 4308014, A & CA, 2158160, A & AU, 9462583, A & EP, 701552, A1 & CN, 1119436, A & JP, 8-507539, A & ZA, 9401715, A & US, 5821244, A | 1,4,6,10-19, 25-27 |
| X | BARGLEY J.R. et al., "New 4-(heteroanilido)piperidines, structurally related to the pure opipodagonist fentanyl, with agonist and/or antagonist properties", J. Med. Chem., (1989), 32(3), p.663-71 | 1-3,10-19, 25-27 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|------------------------------|
| X | SINGH T. et al., "Antimalarials. 7-chloro-4-(substituted amino)quinolines", J. Med. Chem., (1971), 14(4), pp.283-6 | 1, 4, 6, 10-19, 25-27, 30 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 33 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.: 1-32,34
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Since Het, X and Z are each variable in the compounds relating to the inventions as set forth in claims 1 to 32 and 34, these compounds have no chemical structure in common but involve, in addition to those as cited in the following column C, an extremely large number of publicly known compounds such as pyrrole and pyridine. Therefore, these compounds have no important chemical structure in common. Such being the case, the inventions as set forth in the above claims are not considered as relating to a single invention or a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

Continuation of Box No.I.2 of Continuation of first sheet (1)

Since Het, X and Z are each variable in the compounds relating to the inventions as set forth in claims 1 to 32 and 34, these compounds have no chemical structure in common but involve, in addition to those as cited in the above column C, an extremely large number of publicly known compounds such as pyrrole and pyridine. Therefore, these compounds have no important chemical structure in common. Such being the case, the inventions as set forth in the above claims are not considered as relating to a single invention or a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

In the description, only a part of the compounds having specific choices are cited among the compounds corresponding to the structural formula described in the claims.

Further, it is obvious that there are a number of documents denying the novelty and inventive step of the inventions as set forth in these claims. Therefore, it is impossible in practice to search documents of the prior arts all over the scope.

Thus, claims 1 to 32 and 34 fail to satisfy the specified requirements to such an extent as any enabling meaningful international search report.

In this international search report, documents of prior art have been examined based on the compounds particularly cited in the description.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/00721

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04,
 A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, C07C 275/42
 A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04,
 A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, C07C 275/42
 A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | WO, 98/06433, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98) 全文& AU, 9737851, A1&BR, 9711154, A& CN, 1233188, A&EP, 956865, A1& NO, 9900622, A | 1-32, 34 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
 もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
 以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
 文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
 の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
 よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C(続き) . | 関連すると認められる文献 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-----------------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | WO, 92/12961, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.) , 6. 8月. 1992 (06. 08. 92), 実施例& US, 5935978, A&ZA, 9200547, A& AU, 9211881, A&EP, 569414, A1 & JP, 6-504782, A&NO, 9302701, A& ZA, 9305448, A&FI, 9500375, A& US, 5679696, A&US, 5698711, A& US, 5840724, A&US, 6096768, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/07075, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP.), 16. 3月. 1995 (16. 03. 95), 実施例(RN =5221-44-3)& US, 5508306, A&US, 5403847, A& CA, 2148839, A&ZA, 9308510, A& AU, 9476848, A&US, 5780485, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| EX | WO, 01/015677, A1 (ALCON LABORATORIES. INC.) , 8. 3月. 2001 (08. 03. 01), 実施例(RN=162401-32- 3) (ファミリーなし) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | US, 5955496, A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 21. 9月. 1999 (21. 09. 99), 実施 例(RN=148806-83-1)&US, 6150415, A | 1-3, 7, 25-28, 30-32, 34 |
| PX | WO, 00/048998, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) , 24. 8月. 2000 (24. 08. 00), 実施例(RN=208261-5 7-8等) (ファミリーなし) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| PX | WO, 00/026208, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) , 11. 5月. 2000 (11. 05. 00), 実施例(RN=266995-2 1-5等)& BR, 9906719, A&EP, 1045845, A1 & NO, 2000003439, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/64423, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) , 1 6. 12月. 1999 (16. 12. 99), 実施例(RN=252029-1 2-2等)& AU, 9942776, A&EP, 1086106, A1 & US, 6169090, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |

| C(続き) 関連すると認められる文献 | | |
|--------------------|---|---|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 99/38867, A1 (SUNTORY LIMITED), 5. 8月. 1999 (05. 08. 99), 実施例(RN=233763-84-3等) & AU, 9921856, A&EP, 978516, A1 | 1-6, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/37640, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 29. 7月. 1999 (29. 07. 99), 実施例(RN=185400-3 9-9) & AU, 9919835, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | JP, 11-139969, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 2 5. 5月. 1999 (25. 05. 99), 実施例(RN=195312-57- 3) (ファミリーなし) | 1-3, 7, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/21836, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 6. 5月. 1999 (06. 05. 99), 実施例(RN=223698-52-0等) &EP, 1025087, A1 | 1, 4, 6, 8, 25-2 8, 30-3 2, 34 |
| X | WO, 99/16768, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 8. 4月. 1999 (08. 04. 99), 実施例(RN=22297-34- 9) & AU, 9892811, A&EP, 1029860, A1 | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 99/00357, A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS), 7. 1月. 1999 (07. 01. 99), 実施例(RN=218135-64-9等) &US, 6093742, A&AU, 9883776, A& EP, 993441, A1 | 1-7, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 98/22455, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 28. 5月. 1998 (28. 05. 98), 実施例(RN=208043-3 3-8等) & AU, 9749676, A&EP, 934613, A1 | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | JP, 10-147585, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 2. 6月. 1998 (02. 06. 98), 実施例(RN=185405-62- 3等) (ファミリーなし) | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 98/09961, A1 (PFIZER INC.), 12. 3月. 1 998 (12. 03. 98), 実施例(RN=204256-11-1等) & AU, 9737813, A&EP, 931075, A1 & BR, 9712005, A&CN, 1234031, A& JP, 2000-502724, A&NO, 9901048, A | 1-6, 8, 24-28, 30-32, 34 |

| C(続き) 関連すると認められる文献 | | |
|--------------------|---|---|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 97/49399, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 31. 12月. 1997 (31. 12. 97), 実施例(RN=201532-51-6)& EP, 907362, A1 | 1-3, 7, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/48697, A1 (REGAN JOHN ROBINSON) , 24. 12月. 1997 (24. 12. 97), 実施例(RN=201285-12-3, 201285-59-8等)& CA, 2258728, A&AU, 9731026, A& ZA, 9705446, A&EP, 934307, A1& JP, 2000-509719, A | 1-3, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/44337, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED) , 27. 11月. 1997 (27. 11. 97), 実施例(RN=192380-73-7等)& WO, 97/20833, A1&AU, 9729060, A& EP, 901482, A1&BR, 9709113, A& JP, 2000-510848, A&NO, 9805375, A | 1-4, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/44036, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED) , 27. 11月. 1997 (27. 11. 97), 実施例(RN=199871-47-1, 199871-78-8等)& AU, 9729058, A&US, 5804588, A& CN, 1219131, A&BR, 9709015, A& EP, 952832, A1&JP, 2000-510865, A& NO, 9805376, A | 1-4, 6, 8, 24-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/20833, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED) , 12. 6月. 1997 (12. 06. 97), 実施例(RN=192380-72-6等)&CA, 2238376, A&AU, 9710386, A& US, 5773467, A&EP, 873331, A1& CN, 1208411, A&BR, 9611897, A& JP, 2000-501411, A&EP, 901482, A1 WO, 97/44337, A1&AU, 9729060, A& CN, 1219171, A&US, 5925636, A& BR, 9709113, A&US, 5972936, A& JP, 2000-510848, A&NO, 9802570, A& NO, 9805375, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 97/03967, A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITE D) , 6. 2月. 1997 (06. 02. 97), 実施例(RN=144036-24-8)& AU, 9665268, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------------|--|--|
| X | WO, 96/04266, A2 (ASTA MEDICA AG), 15. 2月. 1996 (15. 02. 96), 実施例(RN=176204-46-9)& DE, 19511916, A&CA, 2195850, A& AU, 9531626, A&EP, 775131, A2& JP, 10-503501, A&ZA, 9506382, A& IL, 114795, A&NO, 9700412, A& FI, 9701334, A&US, 5965582, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/20578, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.), 3. 8月. 1995 (03. 08. 95), 実施例(RN=144035-93- 8等)& AU, 9514631, A&ZA, 9500639, A& EP, 741707, A1&JP, 9-509654, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 95/04045, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.), 9. 2月. 1995 (09. 02. 95), 実施例(RN=166741-50- 0等)& CA, 2160928, A&AU, 9472670, A& ZA, 9405609, A&EP, 711282, A1& JP, 9-501155, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | WO, 91/17748, A1 (HOESCH A.-G.), 28. 11月. 1991 (28. 11. 91), 実施例(RN=139442-42-5)& CA, 2083179, A&AU, 9065468, A& EP, 527736, A1&BR, 9008022, A& JP, 5-506425, A&HU, 64314, A& JP, 11-322700, A&JP, 11-343285, A& CN, 1056684, A&IL, 98163, A& ZA, 9103762, A&US, 5494911, A& NO, 9204433, A&AU, 9457992, A& FI, 9501697, A&US, 5532259, A | 1, 4-6, 8, 25-2 8, 30-3 2, 34 |
| X | WO, 88/08424, A1 (UPJOHN CO.), 3. 11月. 19 88 (03. 11. 88), 実施例(RN=122003-40-1)& CA, 1338012, A&EP, 293078, A1& AU, 8817098, A&EP, 358676, A1& JP, 2-503198, A&EP, 487510, A1& US, 5120843, A&DK, 8905335, A | 1-3, 8, 25-28, 30-32, 34 |
| X | EP, 277791, A1 (FARITALIA CARLO ERBA S.P.A.), 1 0. 8月. 1988 (10. 08. 88), 実施例(RN=117484-18- 1等)& US, 4826837, A&IL, 85221, A& FI, 8800376, A&FI, 8800376, A& AU, 8810908, A&DK, 8800484, A | 1-3, 8, 24-28, 30-32, 34 |

| C(続き)引用文献の カテゴリーエ | 関連すると認められる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|----------------------|--|---|
| | Z A, 8 8 0 0 6 8 6, A&SU, 1 5 6 3 5 9 2, A& H U, 5 6 5 5 1, A&CA, 1 3 0 9 4 0 7, A& J P, 6 3 - 2 2 5 3 6 3, A | |
| X | E P, 1 6 8 0 0 5, A 2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 1 5. 1 月. 1 9 8 6 (1 5. 0 1. 8 6), 実施例(RN= 102671-35-2等) & Z A, 8 5 0 3 6 5 8, A&CA, 1 2 7 0 8 2 8, A& Z A, 8 5 0 4 6 3 8, A&US, 4 6 9 4 0 0 4, A& C A, 1 2 5 6 4 3 4, A&DK, 8 5 0 3 0 0 0, A& E S, 5 4 4 9 6 3, A&J P, 6 1 - 4 4 8 6 4, A& E S, 5 5 2 5 3 7, A&E S, 5 5 2 5 3 6, A | 1 - 3, 7, 2 5 - 2 8, 3 0 - 3 2, 3 4 |
| X | GB, 2 0 0 9 1 5 5, A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), 1 3. 6 月. 1 9 7 9 (1 3. 0 6. 7 9), 実施例(RN=71070-96-7等) & D E, 2 8 4 7 7 9 2, A&U S, 4 2 9 3 5 4 9, A& A T, 7 8 0 7 7 3 2, A&C A, 1 1 2 0 9 2 9, A& F I, 7 8 0 3 3 2 7, A&Z A, 7 8 0 6 1 7 5, A& C H, 6 4 5 3 5 4, A&S U, 8 2 8 9 6 7, A& B E, 8 7 1 8 0 7, A&D K, 7 8 0 4 9 3 3, A& S E, 7 8 1 1 4 5 7, A&N L, 7 8 1 1 0 3 5, A& A U, 7 8 4 1 3 7 6, A&F R, 2 4 0 7 9 3 0, A& J P, 6 3 - 4 8 8 7 3, B&E S, 4 7 4 9 0 0, A | 1, 6, 7, 2 5 - 2 8, 3 0 - 3 2, 3 4 |
| X | U S, 4 0 2 2 9 0 0, A (MARION LABORATORIES), 1 0. 5 月. 1 9 7 7 (1 0. 0 5. 7 7), 実施例(RN=37481-27-9等) & U S, 3 6 7 4 7 9 1, A&B E, 7 6 3 1 4 9, A | 1, 4 - 6, 8, 2 5 - 2 8, 3 0 - 3 2, 3 4 |
| X | W O, 9 6 / 3 7 4 7 3, A 1 (HOECHST SCHERING AGREVO G M B H), 2 8. 1 1 月. 1 9 9 6 (2 8. 1 1. 9 6), 実施例(R N=168086-47-3等) & A U, 9 5 2 6 1 6 5, A | 1, 4, 6, 1 0 - 1 9 |
| X | W O, 9 6 / 2 4 5 8 6, A 1 (BOEHRINGER MANNHEIM G M B H), 1 5. 8 月. 1 9 9 6 (1 5. 0 8. 9 6), 実施例(RN=181258-50- 4) & D E, 1 9 5 0 4 3 6 7, A&C A, 2 2 1 2 3 3 6, A& A U, 9 6 4 7 8 8 6, A&E P, 8 0 8 3 0 6, A 1 & J P, 1 1 - 5 0 4 6 1 8, A&U S, 5 7 8 6 7 3 1, A | 1 - 3, 1 0 - 1 9 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | EP, 656353, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7. 6 月. 1995 (07. 06. 95), 実施例(RN=169815-43-4等) & CA, 2133620, A&ZA, 9408305, A& AU, 9477419, A&JP, 7-188174, A& US, 5596002, A&CN, 1106389, A& BR, 9501222, A&CN, 1245168, A | 1-4, 6, 10-19, 25-27, 30 |
| X | WO, 95/07891, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH), 23. 3月. 1995 (23. 03. 95), 実施例(RN= 164720-77-8等) & DE, 4331179, A&AU, 9476152, A& EP, 719256, A1&CN, 1130901, A& BR, 9407541, A&JP, 9-502446, A& US, 5723450, A&ZA, 9407040, A | 1-3, 10 -19, 25 -28, 30 |
| X | WO, 94/21613, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH), 29. 9月. 1994 (29. 09. 94), 実施例(RN= 159228-43-0) & DE, 4308014, A&CA, 2158160, A& AU, 9462583, A&EP, 701552, A1& CN, 1119436, A&JP, 8-507539, A& ZA, 9401715, A&US, 5821244, A | 1, 4, 6, 10-19, 25-27 |
| X | BARGLEY J.R. et al., "New 4-(heteroanilido)piperidines, structurally related to the pure opipodagonist fentanyl, with agonist and/or antagonist properties", J. Med. Chem., (1989), 32(3), p. 663-71 | 1-3, 10 -19, 25 -27 |
| X | SINGH T. et al., "Antimalarials. 7-chloro-4-(substituted amino)quinolines", J. Med. Chem., (1971), 14(4), p. 283-6 | 1, 4, 6, 10-19, 25-27, 30 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲33に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

2. 請求の範囲 1-32, 34 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
別紙参照

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-32, 34に記載された発明に関わる化合物群は、Het、X、Zのいずれもが可変であるため、共通する化学構造は存在せず、下記C欄に記載した文献に記載されたものの他、ピロール、ピリジン等きわめて多数の公知化合物を包含するものであるから、当該化合物群が重要な化学構造を共有するものではなく、上記各請求の範囲に記載された発明は、一の発明又は单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第I欄の続き

請求の範囲1-32, 34に記載された発明に関する化合物群は、Het、X、乙のいずれもが可変であるため、共通する化学構造は存在せず、上記C欄に記載した文献に記載されたものの他、ピロール、ピリジン等きわめて多数の公知化合物を包含するものであるから、当該化合物群が重要な化学構造を共有するものではなく、上記各請求の範囲に記載された発明は、一の発明又は単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

そして、明細書には、請求の範囲に記載された構造式に該当する化合物のうち、特定の選択肢を有する、ごく一部のものしか記載されていない。

さらに、このような請求の範囲に記載された発明の新規性・進歩性を否定する文献がきわめて多数存在することは明らかであり、すべての範囲にわたって先行技術文献を調査することは实际上不可能である。

したがって、請求の範囲1-32, 34は有意義な国際調査報告をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。